IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE
DIRETTORE
DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA

SEZIONE MEDICA

Vol. XIV — Anno 1907

ROMA
N. 219 — Corso Umberto I — N. 219
—
1907

COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE MEDICA

Volume XIV.

BACCELLI prof. **GUIDO**, Direttore dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 93.

Ascoli prof. Maurizio, libero docente, primo assistente presso l'Istituto di patologia medica dimostrativa della R. Università di Pavia. Pag. 141.

Baggio dott. Gino, assistente presso l'Istituto di clinica chirurgica della R. Università di Roma. Pag. 553.

Bilancioni dott. Guglielmo, assistente negli ospedali di Roma, interno nell'Istituto di patologia generale della R. Università di Roma. Pag. 392.

Bioglio dott. Mario Augusto, Laboratorio di chimica biologica annesso alla Clinica psichiatrica della R. Università di Roma. Pag. 342.

Brunetti dott. Carlo, assistente negli Ospedali di Roma. Pag. 422, 470.

Brunetti dott. Federico, Padova. Pag. 333.

Carducci prof. Agostino, libero docente, medico primario presso l'Ospedale di Santo Spirito di Roma. Pag. 27.

Casciani prof. Paolo, libero docente presso la R. Università di Roma. Pag. 82.

Cavazzani prof. Emilio, direttore dell'Istituto di fisiologia della R. Università di Ferrara. Pag. 249.

Ceconi prof. Angelo, direttore dell'Istituto di patologia medica dimostrativa e di clinica medica propedeutica della R. Università di Torino. Pag. 498.

Cicaterri dott. Beno, aiuto presso l'Ospedale Policlinico Umberto I, Roma. Pag. 447.

Ciuffini dott. Publio, assistente volontario presso l'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 65.

Colombo prof. Carlo, libero docente, direttore dell'Istituto centrale di terapia fisica, Roma. Pag. 167.

Conti dott. Andrea, assistente nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Sassari. Pag. 560.

Crispolti prof. Carlo Alberto, libero docente, assistente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 93, 381.

Dieulafoy prof. George, direttore di Clinica medica nella Facoltà di medicina di Parigi. Pag. 521.

De Giovanni prof. Achille, direttore dell'Istituto di clinica medica della R. Università di Padova. Pag. 1.

De Luca dott. Ulderico, direttore del gabinetto elettroterapico e radiologico dell'Ospedale di San Giovanni, aiuto presso l'Ospedale Policlinico Umberto I, Roma. Pag. 173.

D'Ormea dott. Guido, assistente presso l'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 123.

Fedeli prof. Carlo, direttore dell'Istituto di patologia speciale medica dimostrativa della R. Università di Pisa. Pag. 237.

Forlì dott. Vasco, medico-aiuto nell' ospedale di Santo Spirito in Sassia, assistente nella clinica psichiatrica della R. Università di Roma. Pag. 315.

Fragàle dott. Vincenzo, aiuto presso il Policlinico Umberto I, Roma. Pag. 198.

Franchini dott. G., assistente alla clinica medica dell'Istituto superiore di studi di Firenze. Pag. 285.

Galdi prof. Francesco, libero docente, aiuto presso l'Istituto di clinica medica della R. Università di Padova. Pag. 257.

Gioelli prof. Pietro, libero docente, aiuto presso l'Istituto ostetrico-ginecologico della R. Università di Genova. Pag. 118.

Graffagnini dott. Nicola, assistente negli Ospedali di Roma. Pag. 406.

Longo dott. Antonino, aiuto presso la Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag, 130.

Marchiafava prof. Ettore, direttore dell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 477.

Massalongo prof. Roberto, incaricato di neuropatologia presso la R. Università di Padova, direttore sanitario dello Ospedale Maggiore di Verona. Pag. 113, 333.

Mingazzini prof. Giovanni, direttore della Scuola di neuropatologia della R. Università di Roma. Pag. 512.

Nazari prof. Alessio, libero docente e aiuto presso l'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 42, 87, 189.

Pende prof. Nicola, libero docente, aiuto negli Ospedali di Roma. Pag. 540.

Rem-Picci prof. Giacomo, incaricato di chimica e microscopia clinica presso l'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 271, 313, 367.

Rivalta dott. Fabio, primario presso l'Ospedale civile di Cesena. Pag. 108.

Salmon dott. Alberto, Firenze. Pag. 157.

Sereni prof. Samuele, libero docente, assistente presso il Laboratorio di istologia e fisiologia generale della R. Università di Napoli. Pag. 457.

Scordo dott. Francesco, assistente presso la clinica medica dell'Istituto superiore di studi di Firenze. Pag. 285.

Spadaro dott. G., Istituto di patologia medica della R. Università di Napoli. Pag. 429, 511.

Valagussa prof. Francesco, libero docente, primo aiuto presso la Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 211.

Zagari prof. Giuseppe, direttore dell'Istituto di clinica medica della R. Università di Sassari. Pag. 45.

Zoja prof. Luigi, libero docente e incaricato di istologia e chimica clinica presso la Clinica medica della R. Università di Parma. Pag. 11.

SEZIONE MEDICA

Volume XIV (1907).

Anno XIV. Roma, aprile 1907 Vol. XIV-M. (fasc. 4).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Patologia medica dimostrativa della R. Università di Pavia
diretto dal prof. L. Devoto

Tumori cerebellari: diagnosi di sede e di natura colla puntura esplorativa

per il dott. MAURIZIO ASCOLI, Libero docente e 1º Assistente.

E' singolare che una proposta così ricca di promesse come quella di un metodo di esplorazione diagnostica del cervello, ripetutamente avanzata da diversi autori [cfr. Kocher (1), Neisser e Pollak (2)] abbia destata un'eco assai limitata, se si giudichi dalla circostanza che, all'infuori dei suoi proponenti, un solo eminente clinico, il Lichtheim (3), fu invogliato a servirsene.

Sulla scorta di buon numero di tali indagini diagnostiche eseguite nello anno scolastico testè decorso, mi propongo di ritornare, tra breve, sul valore e sulla importanza del metodo in parola; oggi mi basti riferire due casi, i quali e per l'esito fortunato della puntura e per alcuni dettagli clinici mi paiono meritevoli di illustrazione.

Caso I. — C... I..., d'anni 14, contadina di Arena Po. Gentilizio immune da labi ereditarie in linea ascendente e collaterale. E' quarta, fra 5 sorelle ed un fratello, tuttora viventi e sani. Quest'ultimo all'età di 15 anni soffrì un ingorgo ghiandolare alla regione sotto-mascellare sinistra: la tumefazione fu incisa dal medico dando esito a discreta quantità di liquido costituito, a giudicare dalla descrizione datane dalla madre, da pus commisto a sangue;

(1) Th Kocher, in Nothnagel Spez. Pathol. u. Ther., vol. X, III parte (vol. II) pag. 453.
(2) E. Neisser e Pollack, Mittheilungen aus den Greuzgebieten der medizin u. chirurgie, vol. XIII.
(3) Lichtheim, Deutsche mediz. Woch. 1905, n. 28.

dalla ferita continuò però a gemere secreto icoroso e la definitiva guarigione avvenne solo dopo 6 mesi.

Nata a termine fu allattata dalla madre; ebbe deambulazione e dentizione tempestive e normali. A 9 mesi le si sviluppò, accompagnata da rialzi febbrili della temperatura, una tumefazione alla regione sotto-mascellare sinistra che raggiunse il volume di un uovo di piccione: spaccata dal medico ne uscì pus in copia e dopo una ventina di giorni di malattia la bambina era guarita. Le furono risparmiate le malattie dell'infanzia. Frequentò la scuola dai 6 agli 11 anni, poscia attese ai lavori dei campi, pur accudendo a lle bisogne domestiche: nell'autunno partecipava alla mondatura del riso. All'età di 9 anni contrasse febbri intermittenti a tipo terzanario, combattute col chinino e vinte in 15 giorni; da quell'epoca fino all'età di 12 anni fu ancora colta, ma solo raramente, da qualche accesso febbrile incipiente con brivido, seguito da senso di calore e cedente fra sudori profusi. Non è per anco mestruata.

La malattia presente s'iniziò, stando all'ammalata, intorno alla metà del mese di luglio 1905, con vomito di liquido verdastro, di sapore amaro; preceduto per qualche minuto da nausea e da conati inani, il vomito incoglieva l'ammalata sul far del mattino, appena desta e si presentava con una certa frequenza benchè non quotidianamente. Cessato il vomito l'ammalata rimaneva a letto spossata per qualche tempo ed oppressa da dolore sordo in corrispondenza della nuca. Tali i primi sintomi di malattia rilevati dall'ammalata; la madre però, insistentemente interrogata, rammenta di aver notato a volte, fin dall'epoca della vendemmia 1904, qualche incertezza nell'andatura della figliuola, che talora le sembrava vedere incespicare o reggersi male in equilibrio e che, sorpresa, richiamava colla voce.

Nell'inverno successivo non fu più colpita da simili fatti, ma nemmeno è in grado di escluderne la persistenza perchè tappata in casa la famiglia dai rigori invernali si presentava meno l'opportunità di vedere liberamente muoversi l'Ines ed osservarne l'incedere. Notò invece in quest'epoca che, intenta sul cucito, accusava talvolta leggero dolore alla nuca e per lenirlo si induceva a stirare il capo estendendolo all'indietro, ed ancora ch'essa appressava il lavoro agli occhi assai più che non facesse per il passato: aspetto, umore, appetito, mantenendosi tuttavia eccellenti, la madre non si addiede gran che dei rilievi fatti. Leggero deperimento nelle condizioni generali della bambina notarono invece i parenti nell'estate prossima passata allorquando si manifestarono i disturbi di cui fu parola. In capo a due settimane circa dalla loro comparsa gli accessi di vomito si diradarono ripetendosi ormai soltanto ad intervalli di circa 10 giorni. Subentrarono allora (sui primi di agosto) leggera cefalea occipitale continua, esacerbantesi nei movimenti di lateralità e di flessione del capo; vertigini che incoglievano l'ammalata quando chinava il capo in avanti e talvolta durante la marcia con la sensazione subbiettiva di perdita dell'equilibrio, non già di veder girare intorno a sè gli oggetti o le persone che le stavano dattorno; ronzio all'orecchio sinistro, presentantesi regolarmente quando si trovava coricata sul fianco omonimo, ma talvolta anche se teneva altra posizione e tanto simile al rumore prodotto dal volo di una mosca che sul principio l'Ines faceva l'atto di scacciare la molesta visitatrice; tinnito o scampanìo allo stesso orecchio altre volte; annebbiamento transitorio della vista, pel quale l'ammalata si stropicciava le palpebre col dorso della mano, e ricrudentesi a tratti fino a completo oscuramento del visus. Sullo scorcio dello stesso mese di agosto fu resa avvertita dalle compagne — e allora soltanto si rese conto di tale stato — che la sua andatura in certi momenti era incerta, barcollante, sì da ricordare quella dell'ubbriaco. La sensazione subbiettiva che accompagnava tale disturbo era quella di non

saper più mantenere l'equilibrio quando aveva mosso alcuni passi e che l'Ines esprime in termini semplici ma eloquenti, affermando che « posato il piede a terra non sapeva più dove mettere l'altro ». Il progressivo accentuarsi del complesso dei suoi disturbi durante il mese di settembre indusse l'ammalata a richiedere il consiglio del dott. Raimondo, medico del paese, che le prescrisse certe gocce; preoccupata di non sentirsi nè punto nè poco migliorata da questa cura seguìta per due settimane, si recò a consultare il prof. Masnata a Stradella; questi constatò fra altro che la vista dell'occhio sinistro era quasi abolita e la consigliò di farsi ricoverare in una clinica dell'Ateneo Pavese. Seguendo il consiglio essa venne infatti a Pavia dove, ancor chiuse essendo le cliniche, fu accolta in una sala ospitaliera; vi rimase 2 mesi circa senza notare miglioramento nel proprio stato. Durante la degenza all'Ospedale avvertì una specie di indolenzimento, di intorpidimento alla mucosa della guancia destra che le rendeva ottusa la sensazione della masticazione da quella parte; la motilità della mandibola si conservò invece integra nè l'ammalata rammenta che dall'angolo sinistro della bocca uscisse parte del liquido intro dotto bevendo o sorbito col cucchiaio. Durante il successivo soggiorno a casa questa particolare sensazione andò affievolendosi e la cefalea anch'essa diminuì d'intensità localizzandosi alla metà destra dell'occipite; tutti gli altri sintomi invece si aggravarono sì che per consiglio del dott. Raimondo la famiglia decise di ricorrere al nostro Istituto, dove l'ammalata entra addì 21 novembre 1905 e si raccoglie il seguente:

Stato presente: P. 84, R. 22, T. 36.4. Giovanetta tarchiata, di costituzione scheletrica regolare; muscolatura bene sviluppata e sufficientemeute tonica; pannicolo adiposo conservato, cute brunetta piuttosto secca; due lentiggini grosse quanto un pisello sul dorso, una sull'addome ed una sul collo, come una capocchia di spillo; cicatrice appena marcata lunga 2 cm. in corrispondenza della regione sottomascellare sinistra residua della incisione subìta da bambina; mucose piuttosto pallide. Nessun ingorgo ghiandolare al collo, nè all'ascella nè all'inguine.

Capo: di forma regolare, indolente per tutto tranne che sotto il processo mastoideo destro; quivi la percussione risveglia lieve dolenzia e lo stesso dolore a carattere trafittivo insorge spontaneamente nella posizione di flessione estrema. Motilità integra; nessuna rigidità della nuca. Capillizio castano folto; sopracciglia rade; ciglia folte, nere. Lobulo dell'occhio aderente. I bulbi oculari se fissati in posizione di rotazione estrema destra o sinistra son presi da nistagmo oscillatorio; pupille midriatiche, maggiormente la destra; reazione pupillare alla luce sia diretta che consensuale assente a sinistra, tarda a destra. Indolenti i forami d'uscita del V e VII paio. Se l'ammalata si prova a fischiare oppure fa l'atto di mostrare i denti si rivela leggera paresi del facciale inferiore destro; ad un'attenta osservazione la stessa si appalesa pure nell'appianamento appena percettibile del solco naso-labiale destro. La lingua è sporta diritta, una leggera deviazione a destra ne appare quando sia fatta sporgere e ritirare con rapida successione.

Collo corto, tiroide non ingrossata.

Torace di forma regolare e simmetricamente espandentesi in inspirio prevalentemente costale, indolente; suono chiaro polmonare su tutto l'ambito; limiti ed espansibilità dei margini polmonari di norma; respiro vescicolare aspro.

Cuore. Regione precordiale non prominente; l'itto della punta non è visibile, un debole impulso si palpa nel 4° spazio intercostale sull'emiclaveare. Si scorge un sollevamento netto e diffuso per 2 centimetri in corrispondenza del 2° spazio intercostale vicino alla marginale dello sterno, un altro sollevamento nel 3° spazio intercostale un centimetro più all'esterno: tali sollevamenti si palpano di forza discreta, non accompagnati da fremiti e sincroni

coll'impulso avvertito nel 4° spazio. L'ottusità cardiaca relativa comincia in alto al margine superiore della 2ª costola, l'abbandona sulla parasternale raggiungendo l'emiclaveare sulla 5ª costola: a destra coincide colla marginale destra. Diametro obliquo cm. 13, diametro trasverso cm. 9 $^1/_2$, diametro verticale cm. 9.

L'ottusità assoluta comincia alla 3ª costola sulla marginale sinistra, raggiunge l'emiclaveare nel 4° spazio intercostale, a destra la marginale sinistra.

All'ascoltazione: un po' debole il 1° tono alla punta, accentuato il 2° sulla polmonare. Il polso è pieno, uguale, ritmico; pressione arteriosa mm. 110 (Riva-Rocci).

Addome leggermente convesso, indolente, trattabile; non presenta resistenze nè tumori; dà risonanza timpanica su tutto l'ambito. Il fegato non demargina dall'arcata ipocondriaca; l'ottusità splenica è compresa fra la 9ª e 11ª costola sull'emiascellare, non oltrepassa in avanti l'ascellare anteriore.

Esame del sangue: Emometria (Fleischl) 95.
Globuli rossi 3.950.000.
Leucociti 6.200.

Esame delle orine: Colore giallo oro.
Peso specifico 1018.
Albumina e zucchero, assenti.
Indacano, tracce.
Sedimento, nulla di notevole.

Alvo regolare: nulla di abnorme all'esame microscopico delle feci.

Sistema nervoso. Nessuna abnormità della psiche nè del linguaggio: intelligenza vivace, memoria integra. L'ammalata scende abbastanza spedita dal letto; è capace di mantenere a piedi divaricati la posizione eretta, la quale è però turbata da qualche leggera oscillazione del corpo in senso anteroposteriore ed anche laterale, e maggiore in avanti. A piedi uniti l'equilibrio è mantenuto con difficoltà assai maggiore; le oscillazioni insorgono appena l'ammalata è abbandonata a sè stessa, assumono ampiezza e frequenza maggiori, sicchè l'ammalata dopo appariscenti ma vani sforzi di mantenersi in equilibrio con spostamento ed inclinazione del busto in vario senso, trascorsi pochi secondi, è vinta e cade, nella grande maggioranza dei casi, verso destra od all'indietro.

Sollecitata a muovere qualche passo nella direzione del suono della voce che l'invita, l'ammalata avanza con titubanza e lentezza, a piedi alquanto divaricati in andatura a larga base e con visibili sforzi di rendersi ov'è chiamata; ogni tanto la marcia è interrotta da uno strabalzo di tre, quattro passi affrettati, da ubbriaco: strabalzi che talvolta rapidamente si succedono in direzione opposta con descrizione di linee a zig-zag. Benchè richiamata alla direzione indicatale, essa è raramente in grado di seguirla, e frequentemente devia; due volte su tre approssimativamente la deviazione succede verso destra. Ordinando all'ammalata di riunire le punte di due dita o di toccarsi il lobulo del naso o parti del padiglione dell'orecchio, si rende manifesto un leggero grado di incoordinazione: l'atto indicatole è eseguito con qualche incertezza; le sue fasi motorie si succedono con rapidità variante e con descrizione di linee un poco ondulate: il punto raggiunto dista di qualche centimetro da quello indicato, che l'ammalata, accortasene e correggendosi, successivamente raggiunge. L'incoordinazione è maggiore nell'arto superiore destro; quivi più pronunciata l'incertezza, i movimenti eseguiti con maggiore lentezza; e nell'eseguirli l'ammalata procura di limitare le escursioni del braccio, tenendolo applicato al tronco. Chiaramente risulta la differenza in parola allorquando le si faccia abbottonare il corpetto; colla mano sinistra essa riesce senza difficoltà nell'intento, colla destra si arrabbatta a lungo per infilare il bottone nell'occhiello, ma

costantemente fallisce. Anche agli arti inferiori si constata un leggero grado di atassia e più nel destro; sono atassici (asinergici, se si voglia adottare la terminologia e le vedute del Babinski, una questione nella quale non intendo qui addentrarmi) i movimenti coi quali l'ammalata va a toccare col tallone o la punta del piede i punti segnatile sull'altra gamba o sopra una tavola disposta verticalmente ai piedi del letto e prima fattale tastare. Singolare è il modo col quale l'ammalata distesa sul letto, traccia su questa tavola cogli alluci, lettere o parole che le vengono suggerite: laddove col piede sinistro, procedendo da destra verso sinistra (ma colla coscienza di scrivere a rovescio perchè così consueta colla mano omonima) scrive in piano, solo di poco obliquando in basso, e verga verticali le aste, coll'alluce destro l'abbassamento di ciascuna asta successiva è maggiore e la direzione loro obliqua in basso ed a sinistra fino ad avvicinarsi più all'orizzontale che alla verticale. L'ammalata non ha sempre coscienza di questa peculiarità del suo scritto nè sa darne ragione: esclude di stancarsi maggiormente scrivendo coll'alluce destro. Mi parve prezzo dell'opera riprodurre nella figura 1, uno fra i tanti tracciati raccolti, a dimostrare

Fig. 1. — A destra aste vergate su carta affumicata con l'alluce destro; a sinistra idem coll'alluce sinistro.

lo strano e costante contegno, che ricorda gli studi interessanti di localizzazione cerebellare del Pagano (1) e ricercato e studiato in casi consimili, potrebbe forse offrire qualche interesse. Nulla di simile è constatabile quando l'ammalata scriva colle mani.

La prova della diadococinesia (2) dà esito positivo sugli arti destri. La forza muscolare è considerevole; misurata al dinamometro risulta per la mano destra di 26 kg., di 24 per la sinistra. L'A. è in grado di sollevare con ciascun braccio circa 15 volte di seguito un peso di 6 kg., per 30 volte quello di 4 kg. con ciascuna gamba: da numerosi e pazienti esami comparativi della forza muscolare degli arti destri e sinistri, misurata coi pesi e coll'ergografo di Mosso, risulta in leggero vantaggio la metà destra dell'A. che è mandestra.

---

(1) Pagano G., *Saggio di localizzazioni cerebellari.* — Rivista di Patol. nerv. e ment. Vol. IX.

(2) Babinski, Revue Neurologique, 1901, 1902.

Nessuna alterazione quantitativa nè qualitativa dell'eccitabilità elettrica dei nervi e muscoli delle estremità e della faccia.

Riflessi:

patellari: assenti;
dei tendini d'Achille: assenti;
plantari: deboli;

dei tricipiti, dei bicipiti, radiali, ulnari } assenti;

muscolari diretti, corneali, congiuntivali, faringeo, addominali, interscapolari, glutei, inguinali } pronti.

Sensibilità: tattile, termica, dolorifica, idee di posizione, di luogo, di movimento, senso stereognostico integri; sensi specifici del gusto e dell'olfatto conservati e normali. La percezione della luce è incerta ad entrambi gli occhi che presentano papille in istato d'atrofia avanzata. All'esame otoscopico si rilevano esiti di leggera otite catarrale più spiccati a sinistra; all'esame funzionale a destra leggera diminuzione dell'udito più marcata a sinistra. Il reperto obbiettivo eseguito dall'otologo collega dott. Fratti non dà ragione dei disturbi subbiettivi accusati dall'A.

Puntura di Quincke eseguita in decubito laterale destro (7 dicembre):

Pressione iniziale cm. 57: si estraggono lentamente 4 cm. di liquido, dopo di che la pressione risulta abbassata a 32 cm.

Il liquido cerebrospinale offre i seguenti caratteri: limpido, non coagula affatto, p. sp. 1005, albumina in tracce: nulla di notevole all'esame microscopico del sedimento.

Durante la degenza nel nostro Istituto prolungatasi fino al 2 febbraio l'A. non presentò salienti variazioni dallo stato descritto nè episodi particolarmente notevoli: persistettero cefalea, vertigini, nausea, vomito a volte, ronzìo all'orecchio sinistro: alla percezione incerta della luce subentrò l'amaurosi completa: la paresi appena percettibile del facciale destro si accrebbe dapprima per poi fissarsi attenuata in una paresi evidente di modico grado. Sulla metà di dicembre comparve e si mantenne in seguito una leggera deviazione coniugata destra dei bulbi oculari, rilevabile dallo spostamento degli assi oculari verso questo lato dalla direzione dell'uno o dell'altro dito della propria mano che s'invitava l'A. a fissare.

La sintomatologia presentata dalla nostra A. riproduce fedelmente il quadro morboso del tumore cerebellare nelle sue linee principali; buon numero delle manifestazioni morbose da essa presentate sono proprie del tumore cerebellare, nessuna gli contraddice; il diagnostico anzi s'impone con tanta evidenza da rendere oziosa una minuta discussione differenziale. E' lecito pertanto

lusingarsi ch'esso risponda alla realtà; ma sarebbe altrettanto temerario illudersi che non possa assolutamente risultare errato alla prova dei fatti; troppi casi (1) si conoscono dalla letteratura, corredati da lusso anche maggiore di sintomi cerebellari, in cui alla resa dei conti il tumore cerebellare non si trovò, senza che dal contrasto scaturisse qualche ammaestramento atto ad evitare l'errore in occasione analoga.

Ma lasciando per ora da parte, senza dimenticarla, questa eventualità poco lieta contro la quale la semiotica ci lascia disarmati, proviamoci a risolvere i quesiti collaterali che si collegano al diagnostico enunciato: in quale emisfero cerebellare è localizzato il tumore, quale ne è la natura?

Nella storia non difettano indizi preziosi che ci guidano ad una risposta esauriente alla prima domanda: ricorderò per ordine d'importanza il dolore alla regione occipitale destra, l'incoordinazione degli arti destri, la tendenza a cadere prevalentemente verso destra, la paresi del facciale destro, sintomi questi, i quali dati i rapporti prevalentemente diretti di innervazione del cervelletto rispetto al lato del corpo, additano concordemente una lesione del lobo destro. Meno bene, forse, si accorda con questa la deviazione coniugata destra dei bulbi oculari; ma sul lato della deviazione loro nelle malattie cerebellari la discussione ancora non è chiusa e le opinioni in merito tutt'ora divise (2); e d'altronde non vi ha penuria di casi (3), nei quali la deviazione era verso il lato della lesione. Più difficilmente conciliabili e quasi in diretta opposizione alla localizzazione destra sono le turbe subbiettive ed obbiettive dell'udito all'orecchio sinistro, dove l'esperienza clinica insegna ch'esse si verificano dalla parte omonima all'emisfero cerebellare leso; ma l'obbiezione perde di valore se si ricordi che le eccezioni a questa regola sono tutt'altro che rare ed a spiegarle fu invocata la compressione che il tumore può esercitare in senso obliquo comprimendo i tronchi nervosi decorrenti nella parte opposta della doccia basilare (4). Comunque, e per quanto peso si voglia accordare a questo argomento, tirando le somme esso non potrà mai controbbilanciare la somma delle altre ragioni che vogliono il tumore a destra, dove non possiamo a meno di ritenerlo localizzato.

Molto più a corto di argomenti che valgano a bene indirizzarci, ci troviamo rispetto alla natura del tumore: l'adenite sottomascellare superata dall'A. nell'infanzia potrebbe invitare a pensare ad un tubercolo, come l'età

(1) Ricordo, per non citare che l'ultimo, il caso riportato dal Ceconi: Rivista crit. di clin. med. 1903.

(2) Cfr. Laignel-Lavastine et Halbron, Comptes rendus de la Société de Biologie, 1906, n. 6. — Bruns, Neurologisches Centralblatt, 1899.

(3) Mills, Frazier, etc., *Tumors of the cerebellum*, pag. 16 e seg. — New-York, Elliot, 1905.

(4) Oppenheim, *Die Geschwülste des Gehirns*, pag. 134.

giovanile suggerire il glioma; ma, in assenza di dati positivi, più prudente consiglio è quello di lasciare il quesito insoluto. Non credemmo di ricorrere alla iniezione di tubercolina perchè nutrivamo la speranza, poi avveratasi, di definir la natura del tumore altrimenti senza ricorrere a questo procedimento che, stando all'altrui esperienza, in queste forme particolarmente non sarebbe del tutto innocuo.

In presenza di questo stato di cose allo scopo di appurare la diagnosi di sede, ed illuminare, se possibile quella di natura, il giorno 6 gennaio abbiamo proceduto alla puntura esplorativa nel punto cerebellare destro, a metà di una linea che riunisce l'estremità anteriore del processo mastoide colla protuberanza occipitale esterna.

Fu praticato un foro sottile nella scatola cranica con un comune motore a pedale da dentista al quale fu applicato il sottile trapano a facce piano parallele usato da Neisser e Pollack (1). Posta l'A. in decubito laterale sinistro, rasi i capelli, disinfettata la parte e previa iniezione di 1 centgrm. di cloridrato di cocaina furono perforati in un tempo — impiegandovi un paio di minuti — cute, musculatura e calotta e quindi introdotto nel canale praticato un ago graduato innestato a siringa di vetro. Alla profondità di 5 cm. aspiro nella siringa liquido dapprima leggermente ematico, successivamente appena giallognolo, ma sempre leggermente torbido; infine l'aspirazione colla siringa risulta vana; staccata questa dall'ago il liquido riprende a fuoriuscire spontaneamente dall'ago; ne raccolgo complessivamente 20 cmc.

Sulla piccola ferita si applica una goccia di collodion all'iodoformio. L'A. sopportò la puntura immobile, senza dare il minimo segno di dolore; ci assicurò poi di averne risentito poco, come non presentò nè durante nè a seguito della puntura alcun fenomeno locale nè generale degno di nota.

Abbandonato a sè il liquido estratto dà luogo a discreto coagulo; nuotando nel liquido, e poi compresi nel coagulo si riscontrano dei frammenti minuti dall'apparenza di sostanza cerebrale spappolata e dei noduletti giallo-nerastri, grossi fino ad un grano di miglio, in numero di 4.

Nell'esame microscopico a fresco d'uno di questi ultimi si notano zolle di pigmento, poche gocce di mielina, abbondante detrito; in preparati per strisciamento non si trovano bacilli di Koch; gli altri granellini si fissano in alcool e in formalina e si includono in paraffina.

Il liquido ha un contenuto notevole di albumina (32 ‰); tracce di zucchero (Trommer, previa dealbuminazione).

Le semine praticate in tubi di agar risultano sterili; due cavie iniettate rispettivamente nel peritoneo e sottocute di un cmc. di liquido (coagulo e sedimento compresi) uccise dopo 3 settimane non presentano alcun segno di tubercolosi.

L'esame istologico dei frammenti di tessuto, ne dimostra alcuni costituiti in armonia con la loro apparenza, da sostanza cerebellare normale (strato dei granuli, cellule di Purkinje); i noduletti giallicci risultano di tessuto profondamente alterato e degenerato, in mezzo al quale si riscontrano, anch'essi piuttosto macerati (forse a seguito del prolungato soggiorno nella cisti) dei nidi cellulari costituiti da elementi fusati come quelli riprodotti nella figura 2,

(1) L. c.

o stellati, a protoplasma scarso, a nucleo grosso, vescicolare, congiunti da una rete fibrillare sottile, delicata, abbastanza netta, colorantesi elettivamente coll'ematossilina Mallory.

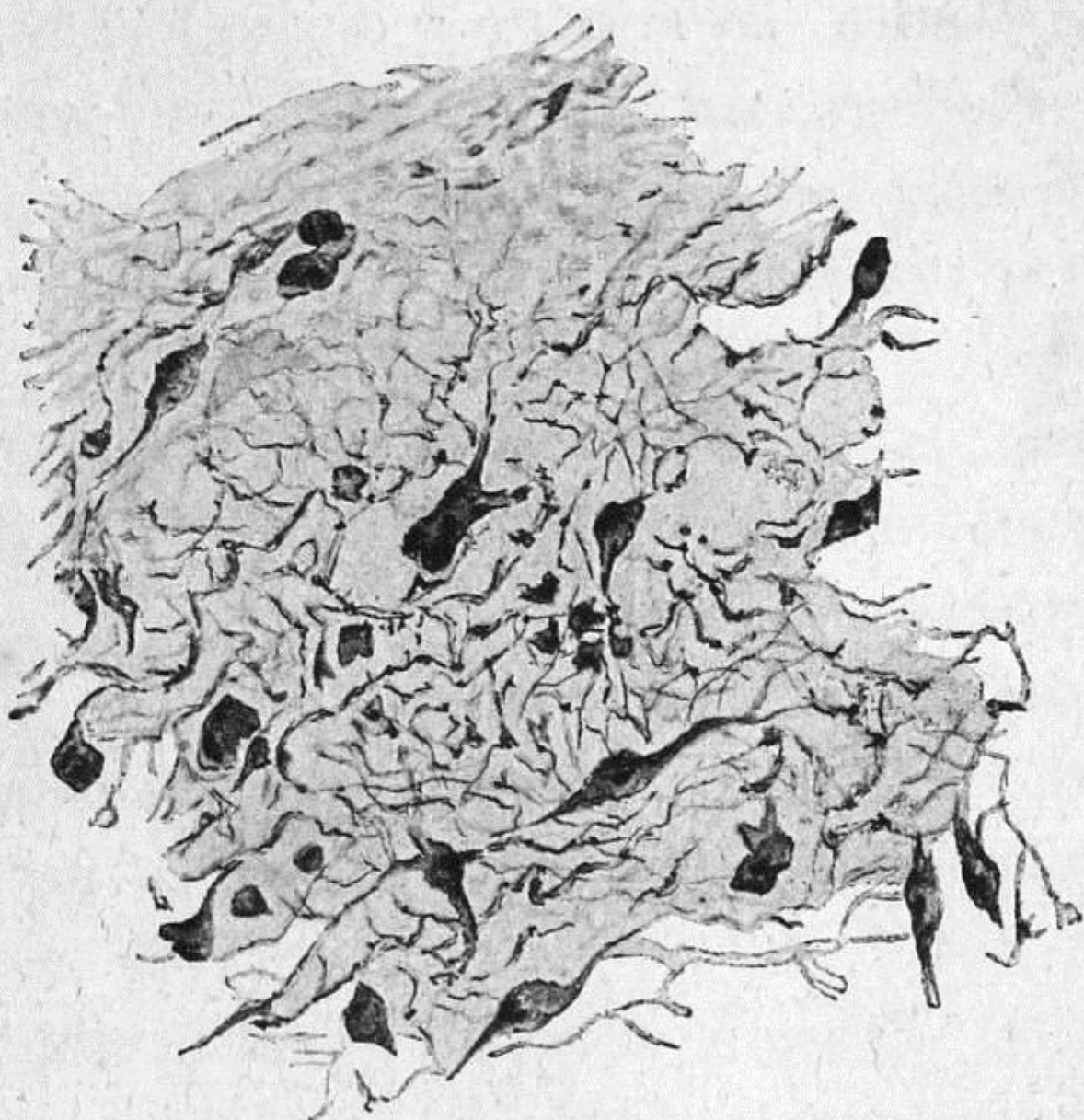



Fig. 2. — Preparato di un noduletto fissato in formalina ed incluso in paraffina; colorazione coll'ematossilina di Mallory; obb. ad immers. om. $^1/_{12}$ Zeiss, oc. comp. 4.

Il risultato della puntura in unione ai dati forniti dallo studio del liquido e dei frammenti di tessuto estratto ci parve atto a chiarire definitivamente il nostro caso, consentendo una diagnosi di sede e di natura con una precisione che è raramente dato raggiungere e difficilmente si potrebbe desiderare maggiore.

Rimaneva assodato, al disopra d'ogni discussione, che il tumore avea sede realmente nell'emisfero cerebellare incriminato; risultava certo altresì ch'esso doveva essere rappresentato da una cisti, o, quanto meno, conteneva una cisti.

Interrogata l'anatomia patologica sulla natura di questa, essa ci risponde che il numero delle ipotesi che è lecito invocare, è relativamente limitato. Si conoscono cisti cerebellari da diverticoli del 4° ventricolo, da echinococco, cisti consecutive a focolai emorragici o di rammollimento, improbabili *a priori* nel caso nostro data l'età del soggetto e l'assenza di traumi subìti, cisti semplici, ad esistenza del resto non universalmente riconosciuta, perchè da taluni autori (1) riferite a piccoli tumori della parete sfuggiti all'osservazione, e finalmente cisti da tumori, carcinomi, gliomi o sarcomi. A quale di queste categorie appartiene dunque la cisti del caso nostro?

La cisti da echinococco può mettersi tranquillamente da banda sulla guida della natura infiammatoria del liquido; una cisti da diverticolo del

(1) Ménétrier e Gauckler, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 8 luglio 1904.

4° ventricolo appare improbabile per l'istessa ragione e si concilia anche meno colla struttura dei frustoli di tessuto estratti; questi anzi male si adattano a tutte le altre eventualità enumerate all'infuori del tumore. Fra i tumori soggetti a degenerazione cistica la struttura degli elementi venuti all'osservazione permetteva di escludere senz'altro una neoplasia cancerigna; fra il glioma ed il sarcoma, la frequenza maggiore della trasformazione cistica nel primo, i caratteri strutturali e tintoriali rilevati avvalorano maggiormente il sospetto del glioma.

Pertanto presentai la ragazza alla nostra Società medico-chirurgica la sera del 26 gennaio 1905, dichiarandola affetta da « cisti dell'emisfero cerebellare destro, di probabile natura gliomatosa ».

Espletato lo studio diagnostico, per suggerimento del direttore dell'Istituto prof. Devoto. ed ottenuto il consenso dell'ammalata e della famiglia sua, la ragazza fu trasportata nella Clinica chirurgica per essere sottoposta ad operazione.

Il chiarissimo prof. Tansini intervenne colla craniectomia, applicando una corona di trapano nel punto dove già era stata eseguita la puntura di saggio; incisa la dura madre ed il cervelletto sottostante, l'operatore esportava alla profondità di 3 cm. circa alcuni frammenti di tessuto grigiastro, molliccio, che servirono per l'esame istologico; in secondo tempo, due giorni dopo, furono esportati altri frammenti di tessuto presentante i medesimi caratteri.

Il decorso postoperatorio, secondo notizie gentilmente fornite dai colleghi della Clinica chirurgica, seguì dapprima regolare; in seguito, nella seconda settimana, comparve febbre, cefalea intensa, vomito biliare insistente. L'ammalata andò rapidamente aggravandosi e venne a mancare in quindicesima giornata.

Del protocollo dell'autopsia eseguita dal prof. Monti, riferisco la parte che riguarda il nostro argomento.

Cervello. — Appiattimento delle circonvoluzioni; enorme distensione dei ventricoli cerebrali.

Cervelletto. — Nel lobo destro, metà anteriore, trovasi un neoplasma della grossezza di circa un uovo di pollo, di consistenza molle, color grigio roseo, presentante una cavità a parete liscia di una grandezza di una noce.

Esame istologico. — Fissai parte dei pezzi del tumore in formalina, parte in liquido di Zekter, e li inclusi in paraffina. Le sezioni, colorate coi coloranti comuni e con quelli elettivi della nevroglia (ematossilina Mallory, metodi di Da Fano) offrono in alcuni punti una struttura in tutto simile, soltanto meglio conservata, ai gruppi cellulari riscontrati nei frammenti estratti colla puntura esplorativa. In altri punti invece gli elementi sono rotondeggianti, con prolungamenti raggiati assai numerosi, formanti un intreccio fittissimo dai caratteri tintoriali della nevroglia; in altri punti ancora le cellule presentano carattere nettamente sarcomatoso, forma fusata con sostanza intercellulare assai più scarsa; di più in questi la proliferazione cellulare ha evidente

carattere periteliale. Alcuni elementi della neoformazione sono in via di divisione indiretta ; alla periferia del tumore si notano alcune cellule nervose abbastanza bene conservate ; sparsi nella sostanza neoplastica si riscontrano numerosi focolai emorragici di dimensioni varie contenenti cellule pigmentifere.

Per la classificazione del tumore va ricordato che le moderne vedute (1) istopatologiche sembrano orientarsi verso una netta distinzione fra i tumori che ripetono la loro origine dalla nevroglia e quelli di natura sarcomatosa. E' questa una questione di istologia patologica fra le più complesse e delicate, ma la trattazione sua, per quanto attraente, oltre che inopportuna per luogo e per tempo, non potrebbe riuscire nè efficace, nè esauriente, sulla scorta del materiale offerto da un caso solo. Dobbiamo pertanto rinunciarvi, limitandoci a constatare sulla guida dei preparati studiati e descritti, che se la struttura del tumore che ci interessa, tiene della nevroglia per alcune proprietà, per altri caratteri ed in altri punti si avvicina decisamente al sarcoma, talchè la denominazione di *gliosarcoma cistico* è quella che meglio ne rende l'immagine.

Caso II. B... L..., d'anni 22, nubile, di Pavia.

Una zia paterna fu donna esaltata e morbosamente irascibile; tre figli di questa soffrirono di epilessia. Il padre va soggetto a violenti cefalalgie insorgenti senza causa apparente, il gentilizio non è gravato da altra eredità morbosa.

Nacque a termine con parto eutocico dalla 3ª regolare gravidanza materna; fu nutrita al seno di sua madre e si sviluppò regolarmente. Nell'infanzia superò la scarlattina e la tosse ferina, rimettendosi bene di entrambe le malattie. Mestruò la prima volta a 12 anni; i tributi mensili furono sempre scarsi, non di rado posticipanti di 15-20 giorni. A 17 anni fu colpita nel vicino paese di Marcignago dal tifo petecchiale che infieriva epidemicamente in quella località; la malattia ebbe decorso protratto e la convalescenza fu lunga. Da quest'epoca l'ammalata andò sempre soggetta a perdite leucorroiche; senza potersi dire veramente ammalata, spesso accusava svogliatezza, senso di prostrazione, inappetenza, dei quali disturbi i medici incolpavano il suo stato cloroanemico.

Nell'aprile u. s. l'ammalata ebbe a patire violenti patemi d'animo per la rottura del suo fidanzamento; a seguito di questa grave amarezza le sue condizioni generali cominciarono a scadere rapidamente. In quel tempo per la prima volta l'ammalata notò che un vivo dolore la incoglieva all'occipite, allorquando abbassava e piegava il capo, come nel raccogliere qualche oggetto da terra. Nel maggio il medesimo dolore insorgeva anche indipendentemente da qualsiasi movimento e si prolungava, coi caratteri di cefalea occipitale gravativa, per 2 o 3 giorni; l'ammalata era spesso molestata anche da senso di peso all'epigastrio Il 10 giugno fece la sua comparsa il sintoma vomito. Sul principio, non preceduto da nausea ma spesso da singhiozzo rumoroso, esso

(1) L. Bruns. *Hirngeschwülste und Hirnparasiten*, in Hanbuch der patholog. anat. des Nervensystems di Flatau, Jacobsohn e Minor.
Ströbe, Ziegler's Beiträge, vol. 18.
Bonome A., Archivio per le Scienze mediche, vol. XXV.

seguiva talvolta l'introduzione del cibo, tal'altra appariva invece senza rapporto coi pasti; ma andò rapidamente crescendo di frequenza fino ad insorgere al più lieve movimento dell'ammalata; costretta pertanto immobile a letto, a qualsiasi cambiamento di posizione essa era incolta da violento capogiro, scorgeva gli oggetti girarle d'attorno, provava nausea ed offuscamento della vista, diveniva madida di sudore: la situazione si risolveva nel vomito di sostanze ingerite o di liquido verdastro od in conati inani di rimettere. Da una ventina di giorni l'ammalata è obbligata a tenere decubito laterale sinistro, la faccia appoggiata sull'origliere; ogni altra posizione le provoca prontamente la sintomatologia descritta; tuttavia in questi ultimi dì il dolor di capo, le nausee ed il vomito si sono un poco attenuati. L'ammalata ed i parenti suoi si accordano nell'affermare che la malattia decorse finora apirettica.

Entra in Clinica il 19 luglio 1906.

St. pr. T. 36°.8, P. 87. R. 22, uguali ritmici.

Costituzione scheletrica regolare; denutrizione marcatissima, masse muscolari assai deficienti, ipotoniche; pannicolo adiposo scarsissimo. Cute bruna ricoperta da pelurie più abbondante alle estremità; ghiandole linfatiche non ingrossate. Mucose pallide. Decubito obbligato obliquo sinistro.

Capo regolare; capillizio nero, folto; non si riscontrano al cuoio capelluto cicatrici di sorta; la percussione riesce talvolta dolente alla regione occipitale sinistra; leggera, transitoria, variabile rigidità della nuca. Sopracciglia nere, fitte. Bulbi oculari normalmente mobili; pupille ampie, appena ineguali, per midriasi leggermente maggiore della sinistra; reagiscono entrambe piuttosto torpidamente alla luce ed all'accomodazione; qualche piccola scossa di nistagmo oscillatorio nelle posizioni estreme di lateralità. L'esame del visus, del fondo dell'occhio non mettono in rilievo alcuna nota patologica; percezione dei colori buona. Esame otoscopico e rinoscopico negativi. Bocca regolare; la lingua bene sporta con leggera deviazione destra. Nulla di notevole alla retrobocca, nè al collo.

Torace allungato, tendente al cilindrico; fosse sopra e sotto clavicolari assai profonde; spazi intercostali molto marcati. Nessun reperto patologico alla percussione ed ascoltazione all'infuori d'una lieve smozzatura all'apice destro; confini di norma. Nessun rilievo degno di nota all'apparecchio circolatorio; pressione arteriosa mm. Hg. 127 (Riva-Rocci).

Addome pianeggiante, trattabile; leggera iperestesia ovarica; milza, fegato nei limiti.

Esame del sangue. Emoglobina (Fleischl) 100; globuli rossi 4,200,000; globuli bianchi 8,500.

L'*orina* contiene tracce d'albumina; null'altro di notevole.

Sistema nervoso. Carattere dolce, intelligenza vivace, memoria conservata. Parola tarda; oltre a parlare assai lentamente, l'ammalata s'intoppa talvolta quando, sollecitata, cerca di ripetere lestamente parole difficili.

Motilità. L'ammalata è capace di passare, con qualche fatica ma senza spostamenti dell'asse del corpo, dalla posizione supina a quella seduta. In posizione supina essa è in grado di mantenere a lungo le cosce flesse sull'addome e le gambe sulle cosce senza presentare tremore (prova dell'equilibrio statico del Babinski). Talvolta l'ammalata si regge in piedi discretamente, sia a gambe divaricate che unite, ad occhi aperti e chiusi; altre volte invece, pur tenendo le gambe divaricate e gli occhi aperti (più spesso se chiusi), dopo poche oscillazioni del corpo in vario senso cade e con maggiore frequenza verso destra. Avanza cautamente a passi brevissimi, incolpando del tardo incedere la grande debolezza; anche nella marcia, tiene il capo in leggera flessione sinistra; il tronco invece è leggermente piegato verso destra con notevole abbassamento

e insieme avanzamento della spalla destra in confronto della sinistra. Il piede destro viene allontanato maggiormente dalla linea mediana derivandone una deviazione omonima dalla direzione primitiva del cammino; il tallone destro viene alzato più del sinistro indi il piede quasi passivamente abbandonato. Ogni tanto la marcia è interrotta da qualche passo frettoloso ed incoordinato o da improvvisa caduta dell'ammalata; cadute e strabalzi da ubbriaco si verificano con maggiore frequenza verso destra, e a destra pure l'ammalata suole deviare quando cammini ad occhi chiusi.

L'A. eseguisce qualsiasi movimento proprio d'ogni muscolo e lo ripete senza difficoltà, coordinato e senza differenza nella rapidità di successione fra gli arti destri e sinistri: non esiste diadococniesia; però i movimenti sia semplici che ripetuti le vengon fatti solo con una certa lentezza.

Il dinamometro segna 9 per la mano destra, 7 per la sinistra. Raramente è dato rilevare un tremolìo privo di carattere intenzionale della frequenza di 6-7 scosse al minuto secondo ad entrambi gli arti superiori.

Sensibilità tattile, termica, senso di posizione e di movimento integri; ipoalgesia di legger grado e mediocre iperestesia ovarica; pronta la formazione delle linee spastico-paralitiche con durata prolungata del rossore.

Riflessi:

pateliare destro normale, talvolta esagerato; sinistro normale;
clono del piede presente talvolta a destra; assente a sinistra;
del bicipite e tricipite, del pugnetto pronti d'ambo i lati;
radiali, ulnari assenti;
plantare pronto a destra, tardo a sinistra;
interscapolari assenti; addominali esagerati;
faringeo assente; congiuntivali debolissimi; corneali presenti;
muscolari diretti pronti.

Ricapitoliamo le principali vicende morbose della nostra ammalata. Una ragazza con leggera labe nervosa ereditaria, in condizioni di salute non troppo floride per pregresse malattie infettive acute, dopo aver subìto un grave trauma psichico, va incontro a rapido deperimento presentando astenia, cefalea occipitale, vertigini, nausee, vomito, che l'assale appena si tolga dal decubito laterale sinistro; i fatti salienti rilevabili all'esame obbiettivo sono rappresentati da nistagmo, lieve paresi dell'ipoglosso destro, andatura caratteristica da ubbriaco, tremore agli arti superiori, ipoestesia generale con lieve iperestesia ovarica, abolizione del riflesso faringeo, diminuzione del congiuntivale, incostante esagerazione dei riflessi tendinei e del plantare all'arto inferiore destro.

Ci troviamo dunque dinanzi ad una sintomatologia la quale di prima impressione fa pensare al tumore cerebrale ed, ove si tenga conto della intensità e precocità delle turbe dominanti, a quello cerebellare. Ma procediamo all'analisi differenziale di quelle altre forme, che potrebbero rispondere alla sindrome osservata: l'ascesso, l'isterismo, l'idrocefalo.

La supposizione dell'ascesso potrebbe giovarsi dell'assenza della papilla da stasi, precoce nei tumori cerebellari; contro di essa possono invocarsi la mancanza di febbre come pure quella di temperature subnormali, e di qualunque causa, dalla quale potesse ripetersi l'ascesso.

Chi nell'esame dell'A. fosse stato colpito dal rapporto cronologico fra l'insorgenza della malattia e i patemi d'animo subìti, dalla ipoestesia generale ed iperestesia ovarica, dal singhiozzo, dall'abolizione del riflesso faringeo e dalla diminuzione del congiuntivale, dal miglioramento seguìto nei primi giorni della degenza in clinica, avrebbe potuto esser condotto a pensare all'isterismo; ma il nistagmo che all'infuori dei parossismi isterici non suole esistere in tale forma, la lieve rigidità della nuca, la paresi dell'ipoglosso, l'esagerazione unilaterale benchè incostante, dei riflessi tendinei e del plantare all'arto inferiore costituiscono altrettanti argomenti tendenti ad allontanarci con maggiore o minore forza da tale pensiero od a farci ritenere almeno che non tutta la sintomatologia fosse l'esponente dell'isterismo.

Sopra un terreno più infido, in generale, ci troviamo nel discutere dell'idrocefalo interno per il motivo altrettanto buono quanto sconsolante che a tutt'oggi la semeiotica è quasi sprovvista di criteri differenziali sicuri. Taluni autori assegnano un certo peso nella diagnosi di tale forma morbosa alla sua durata non comune per brevità o lunghezza. Noi possiamo però tralasciare di valerci nel caso nostro di questo indizio, perchè disponiamo fortunatamente di un sintoma più eloquente e persuasivo: intendo alludere al sintoma dello Schmidt (1), cioè la tregua degli accessi di vertigine, nausea, vomito in una determinata posizione, l'insorgenza loro in posizione diversa. Se — sulla guida di osservazioni già conosciute e, come risulterà, sulla esperienza del presente — non è lecito ritenere, come inclinava a credere lo Schmidt, che il tumore risieda al lato opposto a quello del decubito obbligato, tale sintoma merita maggiore considerazione quale indice di una lesione asimmetrica e quindi di un tumore in genere a preferenza dell'idrocefalo. Disgraziatamente si tratta di un segno raro, che troppe volte manca: a maggior ragione ne va fatto il debito conto quando — come ora — esso esista.

Concludendo, se in materia di tumori cerebrali la sicurezza della diagnosi è dei casi meno comuni, nel nostro, credo, il diagnostico senza raggiungere la certezza si trovava in una gradazione abbastanza favorevole del giudizio di probabilità: una volta poi ammesso il tumore cerebrale e la sede cerebellare in base alla rigidità della nuca, le vertigini, l'atassia cerebellare — sintomi tanto più preziosi in quanto comparvero precocemente, — la paresi del facciale destro, l'esagerazione dei riflessi tendinei e plantare dallo stesso lato e la tendenza a deviare e cadere da questa parte militavano in favore dell'interessamento dell'emisfero cerebellare destro al processo morboso.

Riguardo alla natura del probabile tumore il pertinace diniego d'ogni contagio celtico trasmesso in via ereditaria o contratto direttamente, la mancanza di affezioni sospette nell'anamnesi, di qualunque traccia di lue allo

(1) Schmidt, Wiener klin. Wochenschrift, 1898.

esame obbiettivo distoglieva dal supporre l'esistenza di un sifiloma. L'età giovanile dell'A. additavano in via di probabilità il tubercolo od il glioma: il criterio dell'assenza di labe ereditaria tubercolare, alla quale sarebbe stato permesso assegnare qualche valore in proposito, era però indebolito dalla constatata, lieve ma certa smorzatura del suono di percussione all'apice destro, sebbene il ripetuto minuzioso esame del medesimo non avesse messo in rilievo alcun altro segno di lesione polmonare.

Così stando le cose, nell'imminenza della chiusura del nostro Istituto, il 26 luglio procedetti colle cautele asettiche usuali alla puntura esplorativa nel punto cerebellare destro: alla profondità di 4 cm. circa, mi fu dato aspirare nella siringa, con qualche difficoltà perchè l'aspirazione riusciva vana ad ogni minimo spostamento dell'ago, 6 gocce di liquido inodoro presentante macroscopicamente i caratteri del pus. All'esame microscopico a fresco, si scorge in mezzo ad abbondante detrito discreto numero di leucociti polinucleari finamente granulosi, male conservati ed in via di disgregazione più o meno avanzata; lo studio dei preparati a secco, ottenuti per strisciamento, colorati col metodo di Giemsa non fornisce dati ulteriori: anzi gli elementi cellulari che a fresco si documentavano con certezza per leucociti polinucleari sono talmente alterati da non permettere più alcun giudizio.

La ricerca microscopica del bacillo di Koch riesce negativa: quella biologica non fu possibile perchè il nostro laboratorio si trovava momentaneamente sprovvisto di cavie (si era alla chiusura) nè fu possibile subito procurarle. Culture in agar e brodo semplici riuscirono sterili.

La puntura esplorativa valse dunque a stabilire con sicurezza la esistenza di una piccola raccolta nell'emisfero cerebellare destro, ad una discreta profondità: non ci permise invece di determinarne lì per lì la natura. Tuttavia il numero delle ipotesi possibili diventava assai limitato: i caratteri del liquido estratto ci facevano scartare i neoplasmi, il cisticerco, l'attinomicosi; per modo che, messa fuori di causa più sopra la sifilide, eravamo posti di fronte a questa netta alternativa: ascesso o tubercolo. Il reperto microscopico negativo, la sterilità delle semine sui terreni comuni di coltura non autorizzano per vero, in linea generale, a negare il primo: ma, anche astrazion fatta dai criteri sopra avanzati contro l'ascesso, il rapido insorgere e svolgersi della sintomatologia offerta dalla nostra ammalata dava fondamento al pensiero che l'ipotetica raccolta si trovasse in piena evoluzione: ora male si sarebbe intesa questa sterilità di un ascesso in attivo rigoglio di sviluppo. Ci trovavamo dunque condotti a supporre tubercolare la natura della raccolta rivelata dalla puntura esplorativa, benchè la prova diretta il bacillo di Koch nei preparati allestiti facesse difetto.

Alla chiusura dell'Istituto l'A. fu trasportata nel comparto chirurgico ospedaliero diretta dal primario Legnani e consegnata la diagnosi se-

guente: *Raccolta cerebellare destra in via di rammollimento di probabile natura tubercolare.*

Durante i primi giorni di degenza nella sala chirurgica l'A. presentò una prima volta qualche elevazione termica serotina a 38°, rialzo che si ripetè due sere.

L'otto agosto essa fu operata di resezione del cranio dal primario Legnani, che praticò intorno al punto della trapanazione esplorativa colla sgorbia e la tanaglia ossivora, una breccia quanto una moneta da due soldi: colla puntura di saggio potè estrarre una sola goccia di pus dagli stessi caratteri di quello da noi precedentemente ottenuto. Il chirurgo credette pertanto saggiamente di limitarsi all'intervento palliativo della resezione: il decorso postoperatorio fu regolare e la ferita guarì *per primam*.

L'ernia meningo encefalica attraverso la breccia praticata si appalesava quale grossa bozza pulsante. L'operazione fu seguita da attenuazione dei sintomi di aumentata pressione endocranica.

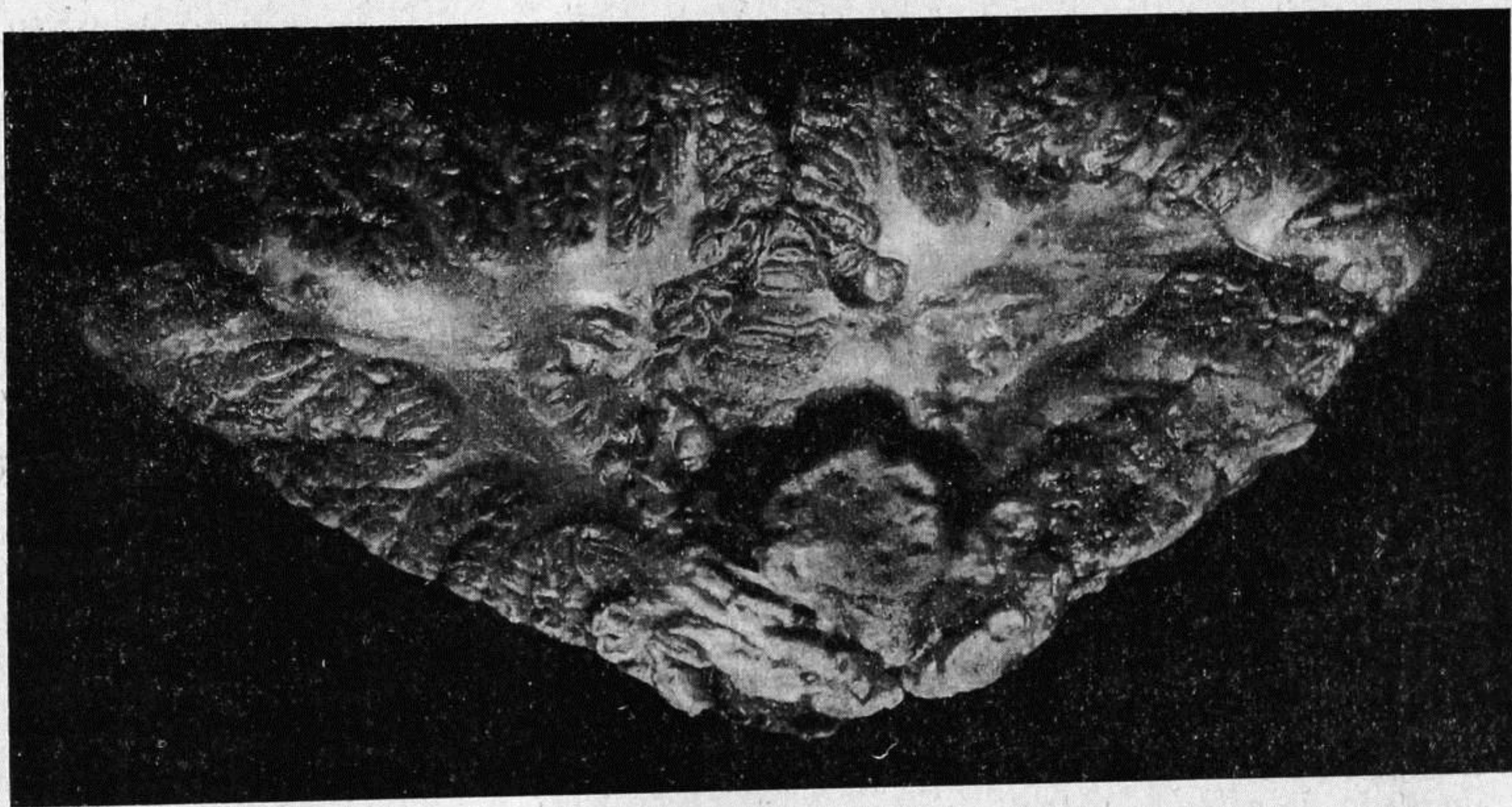



Fig. 3.

Alla fine di agosto l'A. fu ricondotta a casa; io la rividi il 17 settembre. I parenti riferivano che le sue condizioni si erano dal principio del mese nuovamente aggravate; le vertigini, il vomito, la cefalea erano ricomparsi; l'A. si lagnava sovente di difficoltà di respiro, senso di soffocazione: aveva poca tosse con scarso escreato muco purulento; la temperatura presentava talvolta dei rialzi febbrili vespertini sui 38°.

Ad un esame obbiettivo sommario notai: deperimento assai progredito; l'A. tiene decubito supino passivo, gli occhi chiusi; è appena capace di sollevare leggermente l'uno o l'altro arto quando vi è invitata. P. 100, R. 25.

Pupille ugualmente midriatiche, reagenti tardamente alla luce; paralisi di entrambi gli abducenti; paresi del facciale sinistro superiore ed inferiore; riflessi patellari deboli, plantari presenti. Nessun rilievo ad un rapido esame dell'apparecchio respiratorio

L'A. si aggravò progressivamente e venne a mancare il giorno 20 settembre.

Dietro nostra preghiera la famiglia acconsentì alla sezione della cavità cranica; essa fu praticata dallo stesso primario Legnani in presenza degli egregi colleghi Sangregorio e Pessina. Ne riporto i dati salienti:

Pie meningi iperemiche. Circonvoluzioni appiattite, sostanza cerebrale anemica, idrope dei ventricoli laterali. Sulla superficie del cervelletto si nota una dozzina di nodetti protuberanti, fine alla grandezza di un pisello, di colore gialliccio (tubercoli). Con un taglio verticale, condotto lungo il grande asse del cervelletto si scopre nella sua parte più alta, immediatamente sotto la corteccia un tubercolo caseificato, della grandezza di una nocciuola, situato simmetricamente sulla linea mediana, con interessamento prevalente della metà destra. La fotografia riprodotta nella fig. 3 rappresenta la metà posteriore del cervelletto vista dall'avanti: il tubercolo risulta chiaramente situato sulla linea mediana ed estendentesi di più verso destra (nella figura verso sinistra). All'esame microscopico di una parte del nodo fissato in formalina ed incluso in paraffina, si riconosce alla periferia la struttura tipica del tubercolo e si trovano numerosi bacilli di Koch. Un altro nodo quanto un pisello si trova nella sostanza bianca del lobo parietale sinistro.

II.

La reazione di Jolly (r. miastenica)

per il dottor ALBERTO SALMON.

Io ebbi l'occasione di osservare questa interessantissima reazione in 4 pazienti. Chiarissima era nel primo caso, C..... L....., di anni 39, la sindrome di Erb, caratterizzata dall'intensa astenia o esauribilità muscolare al più piccolo sforzo, astenia che si localizzava agli arti ed in specie ai muscoli innervati dai nervi bulbari (VII, XII, 3° branca del V, IX, X). La sindrome di Erb si associava in questo caso ad alcuni sintomi propri del morbo di Basedow, una lieve tachicardia, tremore, insonnia, ipertrofia transitoria della tiroide, la comparsa fugace del sintoma di Graefe.

Il secondo caso, I..... V....., maestra comunale, presentava l'intiera sindrome basedowiana nella sua fase più acuta: tachicardia (140), tremore, gozzo, sintoma di Graefe, sudori, fortissima astenia, insonnia.

Isterica era la terza paziente B..... R....., di anni 19, e la reazione di Jolly si notava negli arti paretici in specie nel braccio destro.

Riscontrai infine la stessa reazione in un caso di emiplegia infantile di origine corticale.

Esaminiamo i fatti più salienti che risultarono all'esame elettrico:

I muscoli ed i nervi erano perfettamente eccitabili alla corrente galvanica e faradica. Colla loro faradizzazione continua si otteneva il tetano muscolare che era rapidamente seguito dall'esaurimento completo della contrattura; riappariva pronta la contrazione se veniva stimolato un punto del muscolo o del nervo prossimo a quello ineccitabile. L'ineccitabilità dei nervi non in-

fluiva affatto sull'eccitabilità dei muscoli corrispondenti; la stesso dicasi del fatto inverso.

Se ottenuta la reazione miastenica si aumentava pur di poco l'intensità della corrente, apparivano nuovamente le contrazioni muscolari.

Non vi era esauribilità del muscolo o dei nervi alla corrente galvanica. Lo stimolo galvanico era efficacissimo anche se applicato nei punti del nervo o del muscolo, ineccitabili alla corrente faradica, e provocava una maggiore eccitabilità al nuovo stimolo faradico, spesso superiore a quella iniziale, come appunto osservava Murri.

I muscoli ineccitabili alla corrente faradica reagivano normalmente allo stimolo volitivo.

I muscoli invece stanchi per ripetuti movimenti volontari rivelavano spesso più rapida la reazione miastenica.

Notevole era nei pazienti l'esauribilità della sensibilità faradico-cutanea; questa era maggiore se si stancavano precedentemente gl'infermi con ripetuti esercizi fisici o psichici. Mancava l'esaurimento della sensibilità cutanea allo stimolo galvanico, anzi essa si accresceva per la permanenza dell'elettrode negativo.

Nell'esame della reazione miastenica, colla perdita della contrattilità elettrica i pazienti avvertivano costantemente quella della sensibilità faradico-cutanea e muscolare anche se questa fosse in sulle prime molto accentuata. Nel maggior numero degli esami quando i malati più non avvertivano lo stimolo elettrico, non si osservava nemmeno la contrazione muscolare; spesso però la perdita della sensibilità cutanea precedeva di poco l'ineccitabilità del nervo e del muscolo.

I punti resi ineccitabili dalla corrente faradica dimostravano talvolta per diversi minuti primi una notevole diminuzione della sensibilità farado-cutanea: più spesso il ricupero della sensibilità elettrica si aveva in tempo rapidissimo, bastava cioè interrompere per un istante la corrente perchè riapparisse la sensibilità farado-cutanea insieme alla contrazione.

Marcatissima era l'esauribilità della sensibilità farado-cutanea, salvo una zona iperestesica alla fronte nella seconda paziente; per ogni applicazione elettrica io era costretto a riavvicinare i rocchetti della slitta faradica di due o tre centimetri, poichè la paziente perdeva in tempo rapidissimo sia la sensibilità elettrica sia la contrattilità muscolare; il rapido esaurimento della sensibilità faradica si aveva anche quando io eccitava col più intenso stimolo faradico la cute non soprastante i muscoli, quindi non poteva considerarsi come un semplice effetto dell'abolita contrazione muscolare. Migliorata notevolmente la paziente colla cura elettroterapica, sparì la reazione del Jolly al pari dell'esaurimento della sensibilità faradico-cutanea.

Caratteristica era infine la variabilità della reazione in tutti i casi; essa appariva generalmente tanto più evidente quanto più si accentuavano gli

altri fatti morbosi, in specie l'astenia, scompariva invece col miglioramento dell'affezione.

Cerchiamo ora di comprendere il significato di questa interessantissima reazione.

Le teorie avanzate sulla sua patogenesi sono le più disparate. Il Goldflam ammette un'origine corticale. Il Gowers quella miopatica.

Il prof. Murri al quale si deve un'interessante memoria sull'argomento (*Stanchezza e miastenia*) preziosissima per chiunque voglia studiare le minute particolarità di questa reazione, giustamente separa l'origine del fenomeno dalla sua sede e, pur ammettendo che l'origine possa riferirsi ad un patimento corticale o bulbo spinale, sostiene che la sede della reazione miastenica sia periferica, una condizione anormale del nervo e delle espansioni nerveo-motrici intramuscolari. Alcune obbiezioni possono però rivolgersi al concetto del professor Murri. Esaminiamo da prima la reazione miastenica ottenuta colla tetanizzazione del nervo periferico, ed una prima obbiezione vien subito spontanea per il fatto che i nervi periferici, ai quali non compete altra funzione che di trasmettere gli stimoli, si dimostrarono sempre inesauribili a qualsiasi eccitamento. Il Waller, infatti, colla loro continua tetanizzazione ottenne un aumento della corrente d'azione. Ma ammettiamo pure col Murri che la stanchezza del nervo possa aversi in condizioni morbose; perchè allora i nervi dovrebbero esaurirsi prima delle placche motrici corrispondenti? Fredericq, dopo aver allacciato l'aorta di un coniglio ed eccitato elettricamente lo sciatico, osservava dopo tre quarti d'ora l'esaurimento dei muscoli corrispondenti, però questi reagivano sempre allo stimolo diretto ed il nervo dimostrava colla variazione elettrico negativa, normale la sua eccitabilità e conduttività. Colla reazione miastenica adunque ottenuta colla tetanizzazione del nervo, noi avremmo dovuto osservare prima della stanchezza nervea l'esaurimento delle placche motrici. Ma ciò invece non si ha, perchè se ottenuta l'ineccitabilità del muscolo si stimola il nervo in un punto contiguo a quello ineccitabile si ha vivacissima la contrazione muscolare (Goldflam). Ma anche quando si voglia sostenere l'esaurimento locale del nervo, come si può spiegare che il punto ineccitabile alla corrente faradica reagisca perfettamente alla corrente galvanica? Noi saremmo costretti ad ammettere una modificazione qualitativa del nervo ai due stimoli elettrici. Ma queste modificazioni ed in tal grado come nella reazione miastenica costituirebbero un fenomeno rarissimo inesplicabile; uno dei primi segni dell'alterazione dei nervi periferici è la diminuita eccitabilità alle due correnti; perchè allora con tanta esauribilità al faradismo, noi non dovremmo osservare dopo un istante neppure un accenno di stanchezza dei nervi alla corrente galvanica?

Esaminiamo ora la reazione di Jolly coll'eccitamento faradico muscolare diretto, ammettendo col Murri che le placche motrici si esauriscano e non

possano più trasmettere al muscolo lo stimolo ricevuto. Se però, subito dopo aver ottenuto l'esaurimento del muscolo, si stimola il nervo corrispondente, riappare la contrazione. Ora è ben evidente che questa mancherebbe se le placche motrici fossero inibite nella loro funzione. Nell'intossicazione da curaro che colpisce esclusivamente le espansioni nervose intramuscolari, qualsiasi stimolo del nervo è inefficace a determinare la contrazione.

Se dunque nè il nervo di moto nè le placche motrici si mostrano esaurite nella reazione del Jolly, osserviamo col Gowers se il danno è nel muscolo. Ma neppure quest'ipotesi è da accettarsi quando noi vediamo che il muscolo esaurito reagisce in un punto contiguo a quello ineccitabile e che il punto stesso esaurito reagisce perfettamente alla corrente galvanica la quale avrebbe appunto il potere di eccitare direttamente i tessuti muscolari (Joteyko).

Noi qui potremmo concludere che nella reazione del Jolly i nervi di moto, le placche motrici, il muscolo stesso sono solo apparentemente esauriti, e conservano quasi integra la loro eccitabilità. Per risolvere allora questo problema quasi enigmatico, noi siamo costretti ad ammettere che l'apparato neuromotore perda la sua contrattilità per il fatto che esso non riceve più lo stimolo faradico. L'ostacolo deve necessariamente risiedere nelle vie di trasmissione che dalla superficie cutanea giungono ai muscoli, ai nervi di moto sottostanti.

Io credo quindi che si debba *a fortiori* prendere in molta considerazione la cute come mezzo di trasmissione degli stimoli elettrici, sicuro che nel suo studio noi troveremo forse la risoluzione del problema delicatissimo. Come si trasmettono gli stimoli elettrici traverso la cute? Qui ci aiutano grandemente gli studi di Schiff e di Joteyko, i quali dimostrarono la proprietà elettiva delle fibre nervose a trasmettere lo stimolo faradico. La corrente galvanica sarebbe invece un eccitante di scelta dei tessuti meno differenziati, del sarcoplasma (Joteyko) e la sua azione potrebbe facilmente esercitarsi anche senza l'intermediario nervoso.

Per la proprietà quindi elettiva degli elementi nervosi nella trasmissione degli stimoli faradici, noi dovremo nello studio della cute rivolgere tutta la nostra attenzione ai suoi nervi cutanei, ben comprendendosi che questi se fossero ineccitabili non trasmetterebbero più la corrente indotta agli elementi di moto sottostanti e mancherebbe di conseguenza la contrazione (1).

Allo scopo di ben stabilire questo punto che credo essenzialissimo nello studio della reazione di Jolly, io volli esaminare come si comporti la corrente faradica quando i nervi cutanei sieno paralizzati; praticai quindi un'iniezione

(1) A riprova della notevole importanza dei nervi di senso sull'eccitabilità muscolare si ricordi l'intossicazione da stricnina, la quale agisce in special modo sulle fibre sensitive dell'arco rifesso midollare (Vulpian, Bernard), ed in quell'avvelenamento è noto come i lievissimi stimoli cutanei provochino le più vive contrazioni tetanizzanti.

ipodermica di 3-5 centgr. di cloridrato di cocaina a livello dell'eminenza tenar o ipotenar, facendo l'iniezione in modo molto superficiale, perchè la cocaina agisse solo sui nervi cutanei e non sulle placche motrici, nè sul protoplasma muscolare, e potei più volte convincermi che il medicamento diminuisce notevolmente non solo la sensibilità farado-cutanea ma anche l'eccitabilità faradica dei muscoli sottostanti, in specie se la corrente sia applicata alla superficie della cute. I muscoli invece, apparentemente ineccitabili, reagivano perfettamente stimolandoli nei punti della cute non anestetizzati, o indirettamente dal nervo corrispondente: essi reagivano pure assai prontamente agli stimoli galvanici interrotti, maggiormente poi quando questi erano preceduti da una breve fase di corrente continua. Una iniezione di cocaina o di cochrene (un ottimo anestetico derivato dalla cocaina stessa) praticata al livello del mediano al polso, rendeva il nervo meno eccitabile alla corrente faradica e non alla galvanica colla quale si avevano delle contrazioni efficacissime. I punti del nervo superiori od inferiori a quello anestetizzato dimostravano integra la loro eccitabilità.

Colla anestesia dunque della cute per mezzo della cocaina io poteva osservare alcune delle particolarità che costituiscono appunto la principale caratteristica della reazione di Jolly, la difettosa, cioè, o mancante reazione dei muscoli e dei nervi di moto allo stimolo faradico, malgrado che essi dimostrassero normale la loro energia funzionale, particolarità che nella anestesia cocainica si riferivano essenzialmente alla diminuita eccitabilità e conduttività dei nervi cutanei, per cui questi trasmettevano poco o punto la corrente faradica agli elementi di moto sottostanti. Se quindi nella reazione miastenica, per le considerazioni sopra accennate dobbiamo incriminare la cute ed osserviamo l'ineccitabilità dei muscoli o dei nervi sottostanti solo alla corrente faradica e non alla galvanica, dobbiamo rivolgere in special modo la nostra attenzione ai nervi cutanei, essendo molto verosimile che questi, quando fossero esauriti ed ineccitabili, ostacolerebbero la trasmissione dello stimolo faradico alle placche motrici ai nervi stessi periferici, impedendo così la contrazione muscolare.

Il migliore segno dell'esauribilità dei nervi cutanei alla corrente faradica è certamente la perdita della sensibilità allo stimolo elettrico, sebbene a questo sintoma non debba darsi un valore troppo assoluto, perchè se non vi ha dubbio che esauriti i nervi cutanei allo stimolo faradico, il primo effetto che ne conseguirà sarà la perdita della sensazione cutanea, non può sempre verificarsi il fatto inverso. Lo stimolo faradico, ad esempio, può essere tanto lieve da non eccitare in tutta la loro estensione le fibre centripete cutaneo-corticali ed essere in grado, dato il brevissimo tragitto dei nervi cutanei, di trasmettersi ai nervi di moto ai muscoli sottostanti determinandone la contrazione.

Si accompagna la perdita della sensibilità farado-cutanea alla reazione del Jolly? Il compianto Flora fu il primo a richiamare l'attenzione sui disturbi della sensibilità nelle forme gravi di reazione miastenica. Egli così si esprime (*Rivista critica di clinica medica*, 1903):

« Ad un certo punto durante l'eccitazione tetanica, bruscamente viene a mancare la sensibilità specifica del muscolo; contemporaneamente anche la sensibilità elettro-cutanea è molto diminuita o anche abolita ».

L'Albertoni rilevò il sintoma preziosissimo dell'esaurimento della sensibilità farado-cutanea, saggiando la soglia dell'eccitabilità con due piccoli elettrodi circolari, ai polpastrelli delle dita e misurando il tempo di esauribilità della sensazione faradica in confronto a dei soggetti sani. Egli, adunque, in due casi di Erb-Goldflam che presentavano marcatissima la reazione miastenica osservò la rapida esauribilità della sensibilità cutanea allo stimolo faradico.

Si noti pure che la reazione di Jolly si associa non di rado a notevoli disturbi della sensibilità. Flora la citò in un caso di tabe dorsale ed in questa affezione sono comuni i disturbi sensitivi. Il prof. Grocco nel suo ultimo caso di Erb-Goldflam notò alle mani l'ipoestesia tattile termica elettrica ed in quel caso era evidente la reazione miastenica; egli descrisse pure due casi d'isteria traumatica dove la stessa reazione si associava all'ipoestesia tattile, termica, elettrica.

Si aggiungano infine i casi da me osservati, dove insieme alla reazione di Jolly era marcatissima, come prima abbiamo veduto, l'esauribilità della sensibilità farado-cutanea, anche quando venivano eccitati con una forte corrente indotta i punti della cute non soprastanti i muscoli: la perdita della sensibilità faradica, si noti, si otteneva quasi nel medesimo tempo che era necessario per aversi negli arti, colla stessa intensità di corrente, la reazione di Jolly. In tutti i miei pazienti col miglioramento delle loro condizioni, sparivano contemporaneamente i disturbi della sensibilità farado-cutanea e la reazione del Jolly.

Nei miei casi coll'esaurimento della contrazione tetano-faradica si univa sempre la rapida perdita della sensazione elettro-cutanea, anche se questa fosse stata da prima molto accentuata. Talvolta la perdita della sensibilità precedeva quella della contrattalità, mai il fatto inverso. La concidenza dei due sintomi non può certamente dirsi casuale quando si consideri che la sensibilità farado-cutanea può essere perfettamente normale malgrado la completa ineccitabilità dei muscoli o dei nervi, come si rileva ordinariamente nella reazione degenerativa. La sua rapida scomparsa nella reazione di Jolly ha quindi, secondo il mio convincimento, la più notevole importanza. Nulla infatti, di più verosimile che la perdita della sensibilità faradica ci attesti appunto lo stato di esaurimento funzionale dei nervi cutanei allo stimolo elettrico e che per loro ineccitabilità la corrente faradica non possa più trasmettersi ai nervi alle placche motrici sottostanti.

Solo con questo concetto potrebbesi chiaramente comprendere come i muscoli, i nervi di moto e le loro espansioni intramuscolari, malgrado la loro apparente stanchezza, conservino integra la loro eccitabilità. L'esauribilità dei nervi di senso cutanei preserverebbe in tal guisa gli elementi di moto della stanchezza che seguirebbe inevitabilmente alla loro prolungata tetanizzazione.

Per la considerazione che l'esauribilità dei nervi cutanei si ottiene tanto più rapidamente quanto più è continuo lo stimolo faradico applicato alla cute, ci spiegheremo l'osservazione di Flora che la reazione miastenica si ottenga in tempo brevissimo col tetano faradico continuo e sieno spesso inefficaci a produrla le singole scosse, sia pure intense e rapidamente succedentisi. Il metodo Jolly, infatti, si dimostrò non di rado insufficiente a determinare la reazione miastenica, mentre questa era evidente col metodo usato dal Flora.

Nè ci sorprenderemo che i punti ineccitabili allo stimolo faradico reagiscano perfettamente alla corrente galvanica, quando si consideri che questa può trasmettersi, come osserviamo comunemente nella reazione degenerativa, anche senza l'intermediario nervoso. Gli stimoli galvanici anzi, applicati dopo i faradici, provocando un'irritazione, una lieve congestione della cute, ne aumenteranno la sensibilità, quindi il fatto talvolta osservato da Murri che la corrente galvanica ha un'azione eccitante sulla contrattilità faradica. Intercalando invece allo stimolo faradico il polo positivo in modo continuo, evitando il brusco passaggio della corrente, io potei osservare non di rado che l'aumento dell'eccitabilità faradica era notevolmente minore di quando io applicassi il polo negativo continuo od intermittente.

Solo col mio concetto comprenderemmo il significato della definizione esattissima della reazione di Jolly data da Murri: *una stanchezza di ricettività degli elementi nervosi allo stimolo faradico,* colla differenza però che se le particolarità di questa reazione, così ben descritte dall'insigne clinico, dal Jolly, Goldflam, ecc., possono malamente comprendersi colla stanchezza dei nervi di moto, si chiarirebbero invece perfettamente ammettendo esauriti i nervi della cute (1).

Solo in tal modo ci spiegheremmo che l'ineccitabilità d'un punto qualsiasi del muscolo o del nervo non abbia alcuna infiuenza sopra un punto contiguo, così la mancata influenza dell'esaurimento faradico del muscolo sull'eccitabilità del nervo corrispondente, o il fatto inverso.

Ammettendo come sede periferica della reazione di Jolly i nervi cutanei, non esclusi i nervi sensitivi muscolari, è logico che se ne debba riferire l'origine ai centri corticali di senso che presiedono alla loro innervazione. L'ipotesi è perfettamente verosimile, quando si pensi ai casi clinici che dimostrarono

(1) Non escludiamo in alcun modo anzi siamo intimamente persuasi che nel tetano farado-muscolare insieme alla stanchezza dei nervi cutanei si abbia pure l'esaurimento dei nervi sensitivi muscolari i quali sono presieduti dai medesimi centri corticali che regolano la sensibilità cutanea e che la loro minore conducibilità contribuisca in modo notevole alla diminuita eccitabilità muscolare.

in modo evidente la reazione di Jolly. Si ricordi che il fenomeno fu descritto per la prima volta da Benedikt nell'emiplegia, nei tumori cerebrali. Flora lo riscontrò con molta frequenza nella nevrastenia, che denota appunto l'esauribilità dei centri nervosi corticali in specie.

La reazione miastenica venne spesso osservata nelle nevrosi traumatiche, nell'isterismo (Murri, Grocco, Flora), a lato dell'emiplegia, dell'emianestesia d'origine corticale. Il Parona l'osservò negli alienati, nell'alcoolismo cronico, nella pellagra, nell'epilessia in rapporto colla depressione psichica. La reazione di Jolly vien citata come un sintoma frequentissimo, se non costante, nella malattia di Erb, affezione che si esprime non di rado coi più caratteristici disturbi corticali e, come rilevò recentemente l'Albertoni, col grave esaurimento della sensibilità generale e specifica. La reazione di Jolly sarebbe anzi, secondo il mio convincimento, un ottimo segno rivelatore dell'esaurimento corticale, nella malattia di Erb, mancherebbe invece nella sindrome prettamente bulbare o bulbo spinale.

L'origine corticale della reazione di Jolly chiarirebbe pure l'influenza della fatica volontaria sulla durata della contrazione faradica.

L'eccitabilità infatti dei nervi sensitivi cutanei, dipendendo direttamente dai centri corticali di senso, sarà di tanto diminuita quanto più quei centri saranno depressi nella loro attività funzionale, come si ha appunto nella stanchezza volontaria che porta ad un esagerato consumo dell'energia corticale sensorio-motrice. E' noto come la fatica muscolare deprima tutte le sensibilità. Ad esempio, i fattorini postali, scrive il Mosso, alla sera non sanno distinguere, come al mattino, le lievi differenze di peso nelle lettere. Nulla quindi di più verosimile che la fatica muscolare diminuisca pure la sensibilità cutanea e così renda più evidente la reazione del Jolly.

Questa invece, fenomeno sensitivo e sopratutto periferico, non avrebbe alcuna influenza sul lavoro volontario, non dipendendo che dalla capacità funzionale delle fibre sensitive cutanee, le quali col tetano faradico esaurirebbero, solo in tempo brevissimo, l'energia in loro insita, senza ledere affatto quella dei centri corticali e dell'apparato neuro-motore periferico.

Per le intime relazioni tra le cellule corticali di senso e quelle di moto noi osserveremo di regola l'associazione dell'esauribilità motrice con quella sensitiva, quindi l'astenia insieme alla reazione di Jolly. Quest'associazione ci spiega appunto come in alcuni casi, in specie nei gravissimi, il tetano faradico provochi non solo la stanchezza dei nervi cutanei ma anche un grado di esaurimento delle placche motrici, dei muscoli stessi, i quali reagiranno più debolmente allo stimolo volitivo (Jolly) o al galvanico. Nulla anzi di più facile che in questi casi si abbiano, insieme alla reazione di Jolly, i veri segni dell'affaticamento dell'apparato neuromotore, e che i muscoli anche se non direttamente tetanizzati si mostrino meno eccitabili e facilmente esauribili allo stimolo gal-

vanico, come al faradico (Flora). Però di fronte a questi casi rarissimi vi è quasi la totalità degli altri dove la reazione di Jolly si associava alla perfetta eccitabilità galvanica, dove i muscoli apparentemente esauriti col tetano faradico reagivano in modo perfetto dal nervo o quando erano stimolati in un punto contiguo a quello ineccitabile. Sono appu to queste particolarità, così ben descritte da Jolly, Goldflam, Murri, ecc., che caratterizzano la reazione di Jolly e dovrebbero ben distinguerla dalle modificazioni sopra ricordate, che solo eventualmente vi si associano, modificazioni dovute essenzialmente all'esauribilità dell'apparato neuro-motore periferico e che si osservano infatti comunemente nei muscoli distrofici o in qualsiasi modo alterati, ad esempio nelle atrofie muscolari primitive o secondarie a lesioni spinali, cerebellari, nevritiche, nelle pseudoipertrofie, nelle contratture muscolari. A maggiormente dimostrare la perfetta indipendenza tra l'esauribilità motrice e la reazione di Jolly, dobbiamo infine ricordare che il fenomeno elettrico non è sempre in relazione col grado di astenia (Murri, Grocco, Flora) e fu talvolta osservato in arti non astenici con perfetto tono muscolare (Grocco). E' rarissimo il sintoma nelle gravi emiplegie, nelle lesioni delle corna anteriori spinali, nella nevrite periferica, ecc.

Concludendo, lo studio delle particolarità più caratteristiche della reazione di Jolly ci dimostra che i muscoli, i nervi periferici, malgrado il loro apparente esaurimento al tetano faradico, dimostrano integra la loro eccitabilità, reagiscono cioè perfettamente agli stimoli volitivi, ai galvanici, ai faradici stessi purchè applicati nei punti contigui a quelli ineccitabili; essi si comportano come se non fosse loro più trasmesse lo stimolo faradico. L'ostacolo deve quindi risiedere con tutta verosomiglianza nella cute come mezzo di trasmissione dello stimolo elettrico ed in special modo nei nervi cutanei, per la proprietà elettiva e forse esclusiva degli elementi nervosi a trasmettere la corrente faradica (Schiff-Joteyko). Un sintoma preziosissimo convaliderebbe quest'ipotesi: *il rapido esaurimento della sensibilità farado-cutanea*, sintoma che si osserva nei miastenici non solo durante il tetano faradico, ma anche indipendentemente dalle contrazioni muscolari. Il sintoma già citato dal Flora ed in particolar modo dall'Albertoni in due casi di malattia di Erb, fu osservato da me in 4 pazienti in stretto rapporto colla reazione di Jolly. Più era evidente in questi casi l'esaurimento elettrico, più rapida era la perdita della sensibilità farado-cutanea anche se questa fosse stata dapprima accentuatissima. La reazione di Jolly, le cui particolarità furono ben definite da Jolly, Goldflam, Murri, ecc., e che dovrebbero essere ben distinte da quelle che comunemente si osservano all'esame elettrico dei muscoli distrofici e caratterizzano invece la reazione miastenica propriamente detta, sarebbe quindi essenzialmente dovuta all'esaurimento dei nervi cutanei nella ricettività degli stimoli faradici continui. I punti ineccitabili della cute reagirebbero alla corrente galvanica per

la sua proprietà di trasmettersi ai tessuti sottostanti, anche senza l'intermediario nervoso (Joteyko).

L'origine del fenomeno deve logicamente riferirsi ai centri corticali che presiedono alla sensibilità della cute, all'esaurimento funzionale, cioè, dei centri corticali di senso. Tale origine si concilierebbe col fatto che la relazione di Jolly è sintoma frequentissimo nelle malattie funzionali od organiche dei centri nervosi, ad es. nella nevrastenia, nell'isterismo, nelle affezioni mentali e nella stessa sindrome di Erb, la quale si rivela non solo coll'esauribilità dei centri bulbo-spinali ma anche con la depressione dei centri corticali sensorio-motori.

Per le strette relazioni tra i centri corticali di senso e quelli di moto, ci spiegheremo come la reazione di Jolly si associ con la massima frequenza all'astenia ed all'esame elettrico talvolta si osservino anche i segni d'esaurimento dell'apparato neuro-motore periferico; a dimostrare però l'assoluta indipendenza tra la reazione di Jolly e l'esauribilità motrice, basti ricordare la mancanza di ogni influenza della reazione sul lavoro volontario, sull'eccitabilità galvanica, la rarità del sintoma nelle affezioni dove più è compromessa la funzione motrice (gravi emiplegie, nevriti periferiche, paralisi infantili), il suo non costante rapporto coll'astenia, fin la presenza del sintoma in arti che dimostravano perfetto il tono muscolare.

Caratteristica è d'altra parte la frequenza della reazione di Jolly nelle malattie che comunemente si accompagnano, in appoggio alla nostra tesi, ai disturbi della sensibilità cutanea e muscolare, ad es. l'isterismo, le nevrosi traumatiche, emiplegie corticali, nevrastenia, ecc.

BIBLIOGRAFIA.

MURRI A. *Stanchezza e miastenia.* Rivista critica di clinica medica, 1902.

GROCCO P. *Della malattia di Erb.* Settim. medica, 1898. Lezioni cliniche, 1906.

FLORA. *Ricerche sperim. sull'affaticamento elettrico.* Rivista critica di clin. med., 1902 (p. 280).

ID. *Il tetano faradico*, idem, 1903.

GOLDFLAM. *Neuer Centrablatt*, 1902.

JOLLY. Berlin klin. Woch., 1895.

ALBERTONI. *Malattia di Erb.* Boll. scienze mediche. Bologna, 1906.

GOWERS. Brit. med. journ., 1902.

JOTEYKO. Travaux de laboratoire publiés p. Heger. Bruxelles, 1901. Revue médecine, 1905, rec.

PARONA. *Il tetano faradico in alcune malattie mentali.* Rivista di patologia nervosa e mentale, 1905.

III.

Intorno all'azione dei raggi Röntgen sul sistema nervoso centrale

per il prof. CARLO COLOMBO, docente di terapia nella R. Università di Roma,
Direttore dell'Istituto centrale di terapia fisica.

Molti radiologi hanno, già fin dai primordi della Röntgenologia, fatto cenno di disturbi nervosi provocati dalle irradiazioni del tubo di Crookes, e attribuivano la causa di tali fenomeni — come di molti altri di cui si ignorava allora la natura — ai fattori più disparati.

Alcuni accusavano il campo oscillante hertziano che irradia dal tubo di Crookes, specialmente quando esso è duro; alcuni i raggi catodici fluorescenti che attraversano le parti del tubo; altri l'azione specifica dei raggi di Röntgen propriamente detti; altri infine cause estranee, come la incomoda posizione del paziente durante le pose radiografiche allora molto lunghe.

Si trattava di nausee, cefalee, delirî notturni, crampi, anestesie, aborti e perfino paresi e paralisi degli arti, in pazienti sottoposti lungamente all'azione dei raggi X. Di fronte a tali fenomeni così gravi gli studiosi pensarono di chiederne la spiegazione all'estesimento; e molti animali furono sacrificati a questo scopo.

Rodex e Bertin Sans hanno potuto provocare, sopra dei piccoli animali esposti ai raggi X, crampi, paralisi e morte in 14 giorni.

All'autopsia trovarono delle alterazioni di meningo mielite sopra tutte le regioni del midollo irradiate; vale a dire ispessimento e aderenze della meninge, congestione del midollo, iperplasia cellulare e perfino dei piccoli focolai emorragici. Questa meningo mielite non era certamente di origine settica, perchè l'esame batteriologico del sangue, del liquido cefalo rachidiano e del midollo diede risultato negativo.

Jontassy ha riportato dei casi di paresi delle estremità seguite da morte, in piccole cavie e in conigli che aveva assoggettati all'irradiazione Röntgeniana.

Oudin, Barthélemy, Darier e Ogny hanno pure segnalati dei casi di paraplegie in piccoli animali.

Kienbock ha constatato dei fenomeni analoghi sopra i topi, mentre non ottenne i medesimi risultati sopra cavie.

Scholtz, in un caso, ha pure osservato paralisi in un coniglio esposto ai raggi X.

Iicinski sopra delle cavie ha constatato degenerazione dei cordoni laterali e della sostanza grigia delle corna posteriori del midollo.

Danysz, infine, ha segnalato delle lesioni del sistema nervoso in animali esposti non più ai raggi di Röntgen, ma a delle sostanze radioattive.

In base a questi esperimenti, l'osservazione fu riportata ancora sull'uomo. Fra i molti mi piace di riportare il seguente caso del Bertolotti molto dimostrativo, perchè ha una analogia con quello che noi vogliamo illustrare. Si tratta di un uomo affetto da *ulcus rodens* della regione fronto-priateale destra, il quale prima ancora che si manifestassero i segni di una reazione cutanea,

fu colpito improvvisamente da forte cefalea, nausea, vertigini, ineguaglianza pupillare e sintomi diversi di irritazione meningea che furono passeggieri ma che si ripeterono appena fu ripreso il trattamento radioterapico. Onde l'A. conclude trattarsi di un azione attiva dei raggi X sul centro nervoso e sulle meningi, confermata dalla esplorazione del liquido cefaleo rachideo di cui l'A. possiede una speciale abilità. Dimostrata così l'azione attiva e diretta dei raggi di Röntgen sul sistema nervoso, radiologi e clinici hanno tentato di utilizzarla beneficamente nella cura delle malattie e del sistema nervoso.

L'azione sedativa dei raggi X sull'elemento dolore sembra indiscutibile.

Delle nevralgie e delle nevriti sono state calmate ed anche guarite con le irradiazioni del tubo di Crookes, da Pusey, Cederholm, Guilleminot, Weil, Bloch, Leonard, Gramegna; e col radio da Darier.

Ma sembrerebbe che si possa fare assegnamento anche sopra un'azione terapeutica sugli stessi centri nervosi.

Raymond avrebbe guarito, alla Salpetrière, due casi di siringomielia irradiando opportunamente il midollo spinale dei pazienti.

Lo stesso risultato ottennero Pescarolo e Gramegna in due casi di siringomietria e in due tumori intrarachidiani.

Brandt avrebbe avuto dei successi nell'epilessia, Bek nel morbo di Basedow, Raymond e Zimmern nella tabe dorsale, ecc.

Il caso che mi accingo ad illustrare, dimostrerebbe una volta di più, io penso, l'azione dei raggi di Röntgen sul sistema nervoso centrale, quantunque ciò avvenga con un meccanismo un po' differente da quello fin qui studiato dai diversi autori.

* * *

Signora A... T..., di anni 36, da Massa Marittima, maritata con 3 figli. Eredità nervosa nella famiglia.

La paziente presenta tutte le stimmate dell'isterismo. Nell'adolescenza e nella giovinezza ebbe frequenti attacchi di convulsioni isteriche classiche. Ulteriormente, pur senza avere accessi convulsivi, si mantenne costantemente in condizioni di una certa eccitabilità del sistema nervoso. In causa di vita sedentaria e di cattivo circolo addominale, si produsse nella paziente uno stato di marcata flebectasia degli arti inferiori, soprattutto di quello di sinistra. L'arto divenne edematoso duro e coperto di larghe macchie brune, e su questo terreno, dopo l'ultimo parto si sviluppò una flebite acuta, con febbre elevata e con imponenti fenomeni dolorosi. Ciò accadde nel 1900. Guarita la flebite acuta, residuarono dei pacchetti varicosi duri, superficiali e profondi, tanto del sistema venoso che del linfatico, con infiltrazione di tutti i tessuti della gamba, edema cutaneo, pigmentazione, e forte denutrizione muscolare; cosicchè la paziente aveva ridotta la sua locomozione al al minimo possibile.

Per tal modo, il male andò progredendo e si formarono delle grosse ulcere varicose alla regione antero-interna della gamba sinistra.

Le ulcerazioni erano molto dolorose specialmente dopo le medicazioni di cui aveva sperimentata tutta l'infinita varietà, in circa 5 anni; ma l'ammalata sopportava le sue miserie con grande rassegnazione e non si faceva più alcuna illusione di poter guarire.

Tuttavia, in seguito a proposta di un chirurgo, si adattò a lasciarsi asportare i pacchetti venosi in vari punti, dopo di che parve momentanea-

mente guarita. Ma dopo alcuni mesi i pacchi varicosi si riprodussero tanto nelle vene che nei linfatici; la gamba riprese il suo aspetto primitivo, e si formò una grossa ulcera al lato antero-interno della gamba sinistra, circa a livello della metà della tibia, di forma irregolare, col diametro trasversale di mm. 24, e longitudinale di mm. 40. Il fondo dell'ulcera era escavato, granuloso e spesso sanguinante, con bordi frastagliati e degradanti.

*
* *

In queste condizioni l'ammalata richiese il mio consiglio; ed io non esitai a consigliarle delle blande applicazioni di massaggio ed alcuni appropriati esercizi passivi ed attivi di kinesiterapia, allo scopo di attivare la circolazione venosa e linfatica nell'arto.

Ritenni anche utile aggiungere alcune applicazioni di raggi Röntgen per influire direttamente sulla rimarginazione dell'ulcera, e per calmare il dolore.

La radioterapia dell'ulcera varicosa è oramai ammessa da tutti i radiologi e dermatologi più eminenti, ed io stesso ne avevo sperimentato, in altri casi, l'efficacia pronta ed indiscutibile.

*
* *

L'irradiazione era localizzata alla sola superficie cutanea ulcerata, venendo tutta la pelle sana circostante protetta con un localizzatore.

L'apparecchio per la produzione dei raggi Röntgen da me adoperato è dei più perfetti e consta:

a) di un *trasformatore* Gaiffe a circuito magnetico chiuso (senza interruttore) funzionante per mezzo della corrente stradale alternata monofasica, a 102 volts e 43 periodi;

b) di due *valvole* Villard interposte in derivazione nel circuito, le quali separano le due onde alternative lasciandone una sola nel tubo, sempre nel medesimo senso;

c) di uno *spinterometro* del Béclère, intercalato nel circuito per indicare la lunghezza della scintilla equivalente e, per esso, il grado di durezza del tubo;

d) di un *milliamperometro* speciale Gaiffe, destinato a misurare l'intensità della corrente secondaria che attraversa il tubo, il che permette di controllare, in certo modo il rendimento del tubo stesso;

e) di un *tubo* Chabaud, ad *osmoregolatore* Villard, specialmente adatto alla radioterapia per la piccola massa di raggi che esso emette e per la facilità di mantenerne costante lo stato di durezza;

f) di un *radiocromometro* Benoist, per valutare il grado di penetrazione dei raggi emessi dal tubo;

g) di un *radiometro* Sabouraud-Noiré, per il dosaggio della quantità di raggi X assorbiti dalla parte in ogni seduta;

h) di un *localizzatore* Belot, ultimo modello, per localizzare l'azione Röntgen alla sola parte malata e proteggere le parti del corpo, vicine e lontane, non destinate alla irradiazione.

Con una simile disposizione, è impossibile qualunque errore nella valutazione sia del *grado di penetrazione* dei raggi usati, sia della *quantità* di raggi proiettati in ogni seduta sulla parte in questione: e si ha l'assoluta certezza

che i raggi Röntgen hanno agito solamente ed esattamente entro i limiti preventivamente assegnati.

La nostra paziente fu dunque assoggettata a delle sedute di radioterapia col metodo delle *dosi frazionate.*

E' noto che vi è un gruppo di radiologi, specialmente francesi con a capo il Béclère, i quali ritengono metodo migliore quello delle *dosi massime.* Essi somministrano al paziente, e sulla parte indicata, tutta in una volta la dose più elevata dei raggi X riconosciuta compatibile con la integrità dei tessuti cutanei, e lasciano trascorrere, fra un'applicazione e l'altra, un intervallo sufficiente (una settimana) ad impedire l'accumulo delle dosi successive.

Ma nel nostro caso, quantunque non vi fosse alcun pericolo di ledere la cute già ulcerata in precedenza, noi avevamo due ragioni per preferire le dosi frazionate:

1° il bisogno di sorvegliare ininterrottamente la reazione locale e generale dei raggi X in una paziente così sensibile, e di inspirarle ogni giorno fiducia nella cura, mediante una breve seduta giornaliera;

2° la necessità di non spossare con sedute lunghe ed affaticanti un soggetto poco resistente, e il desiderio di esercitare l'azione sedativa dei raggi X sui tessuti ulcerati, a brevi intervalli.

La paziente veniva comodamente sdraiata sul letto radioterapico; ed alla cute ulcerata veniva applicato il tubo cilindrico del localizzatore Belot n. 2, di 40 mm. di diametro.

Per tal modo, nella circonferenza del tubo localizzatore era esattamente contenuta la superficie ulcerata ed un piccolo tratto dei suoi margini nel diametro longitudinale; mentre la pelle sana inclusa nel localizzatore nel senso trasversale era protetta da una lamina di piombo adatta, introdotta sotto al tubo localizzatore. La lunghezza del tubo localizzatore era tale che la distanza del fondo dell'ulcera dal centro dell'anticadote dell'ampolla di Crookes era esattamente di cm. 15. L'ampolla di Crookes veniva in ogni seduta regolata in modo che la sua durezza corrispondesse costantemente a 6 gradi di Benoist.

La quantità di raggi somministrata ad ogni applicazione corrispondeva a 2 unità H e le sedute erano fatte ad intervalli di 3 giorni. Quando si era raggiunta una dose complessiva di 12-13 unità H, veniva intercalato un intervallo di riposo più lungo. In complesso furono somministrate 40 H in 58 giorni, il che dà una media di circa $^2/_3$ di H per ogni giorno.

Considerando perciò che l'effetto finale di una dose di raggi X somministrata *per frazioni* corrisponde all'effetto finale della *dose massima* diminuita di $^1/_4$ (Belot), la dose totale da noi somministrata di 40 H si riduce appena ad una *dose effettiva* di 30 H, ossia ad una media di $^1/_2$ H per giorno.

Come si vede, si tratta di dosi molto leggiere, inferiori alla dose media che s'impiega ordinariamente, non già sopra la pelle ulcerata, ma sopra tessuti integri.

***

La cura fu iniziata il 27 febbraio 1906.

Sul principio la paziente sopportò abbastanza bene il trattamento ed al 13 marzo 1906, cioè dopo 15 giorni di cura, avendo ricevuto in 5 applicazioni

una quantità di raggi X corrispondenti a circa 10 H, si notava che l'ulcera era meno profonda, a superficie più liscia, meno secernente, e coi bordi in via di rimarginazione.

Le dimensioni dell'ulcera erano ridotte di non poche, misurando il diametro longitudinale mm. 36 ed il diametro trasversale mm. 21. L'edema della gamba era meno pronunciato ed i pacchetti duri e profondi dovuti alle varicosità venose e linfatiche andavano cedendo sotto l'azione del blando massaggio e degli esercizi passivi ed attivi dell'estremità.

Il trattamento procedeva adunque con piena soddisfazione del medico e della paziente. Ad evitare possibili reazioni troppo vive, ho ordinato, a questo punto, un intervallo più lungo di sospensione della radioterapia, pur continuando nelle altre cure kinesiterapiche.

Il 20 marzo riprese le applicazioni di raggi Röntgen, con le medesime norme precedentemente descritte, somministrando le medesime dosi di raggi X e intercalando gli stessi intervalli di riposo.

Il 26 marzo, dopo due applicazioni di radioterapia, nelle quali furono somministrate circa 4 H, la signora fu assalita da forti convulsioni isteriche che da molto tempo non aveva più avute, e che si ripeterono per tre notti consecutive, in uno stato di agitazione nervosa indescrivibile.

Fu sospeso il trattamento radioterapico, e la signora fu curata coi criteri suggeriti dalle sue condizioni nervose. L'ulcerazione veniva medicata con pasta all'ossido di zinco e con sedativi.

Il 30 marzo, essendosi la paziente ristabilita e non pensando noi che vi potesse essere un rapporto fra le applicazioni radioterapiche e le manifestazioni nervose, furono riprese le sedute di raggi X: ma nella notte successiva le convulsioni si ripresentarono più violenti.

Nuova sospensione della radioterapia durante la quale fu osservato che le condizioni locali dell'ulcera andavano ulteriormente migliorando.

Il 4 aprile si ripresero le applicazioni radioterapiche, con le norme già descritte; ma la signora da quel giorno si lagnò di forti dolori irradiantisi dall'ulcera e invadenti tutta la persona, che la mettevano in uno stato di agitazione forsennata e che le impedivano il sonno.

Tuttavia, avendo fede nell'esito buono della cura, continuò le applicazioni fino al 14 aprile, giorno in cui la misura delle dimensioni dell'ulcera dava mm. 18 per il diametro trasversale e mm. 35 per il diametro longitudinale.

Il 29 aprile la paziente non potè più resistere al dolore urente e terebrante che dall'ulcera si diffondeva a tutto il corpo, all'agitazione nervosa che la dominava ed all'insonnia, e sospese definitivamente la radioterapia.

Le condizioni nervose della paziente si aggravarono sempre più; le convulsioni erano quasi permanenti, l'insonnia era assoluta e l'inferma si contorceva sul letto in modo pietoso.

Si parlò di internarla in una casa di salute, giacchè faceva temere per le sue condizioni mentali; ma ad un tratto la minaccia appunto della segregazione ebbe un effetto stupefacente ed inspearato, ed il quadro inquietante si

attenuò a poco a poco e la paziente potè partire per il suo paese ai primi di giugno in condizioni discrete.

Dell'ulcerazione non ho potuto più saper nulla, ma è probabile che abbia continuato nella via della rimarginazione.

***

I fenomeni nervosi, di cui ha sofferto la nostra paziente, sono comparsi all'improvviso e senza altra causa presumibile all'infuori del trattamento radioterapico. Inoltre questi disturbi hanno mostrato di seguire un andamento parallelo alla somministrazione dei raggi Röntgen, attenuandosi ogni volta che venivano sospese le applicazioni, ed assumendo proporzioni sempre più imponenti man mano che avveniva l'accumulo delle successive dosi di raggi X.

Per queste ragioni è lecito ritenere che la causa dei disturbi del sistema nervoso centrale, della nostra paziente, siano state le applicazioni radioterapiche.

Ma a questo punto noi ci chiediamo: la radioterapia, in questo caso, fu solamente una causa occasionale od una vera causa determinante, l'unico e diretto punto di partenza dei disturbi?

Come già abbiamo accennato, vari autori dimostrano che i raggi Röntgen, applicati direttamente sul midollo spinale o sul cervello di animali o dell'uomo, producono alterazioni funzionali ed anatomiche indiscutibili, anche senza che la superficie cutanea, attraversata, da raggi, abbia a risentirne.

Ma tutti questi autori hanno irradiato direttamente i centri nervosi, e l'azione che ne hanno ottenuto è razionale e perfettamente spiegabile.

Nel caso nostro, invece, l'irradiazione rontgeniana fu diretta sopra una regione molto distante dai centri nervosi, e localizzata sopra un'estensione piccolissima della superficie cutanea.

Come adunque l'azione dei raggi X ha potuto farsi risentire fino nei centri nervosi, fino al cervello?

Qui si affaccia una prima ipotesi, basata sulla teoria di Kienbock, secondo la quale simili perturbazioni generali dell'organismo, accompagnate da febbre, cefalea, delirio, ecc., sarebbero dovute all'assorbimento di tossine prodotte dall'azione rontgeniana sugli elementi cellulari dell'ulcerazione.

Ma tale interpetrazione non è qui ammissibile, perchè nel nostro caso mancò la febbre, e perchè l'estensione della lesione cutanea aveva dei limiti così estremamente piccoli da rendere inverosimile che potesse produrre la quantità di tossine necessaria a dar origine a fenomeni così importanti.

Non resta, dunque, nel caso nostro, altra spiegazione che questa: i raggi X, pur agendo localmente sull'ulcera, hanno portato lo stimolo indirettamente — con l'intermediario delle terminazioni nervose sensitive — fino al midollo spinale ed alla corteccia cerebrale, che già costituivano i *loci minoris resistentiae* di un individuo nevropatico.

Così l'azione dei raggi Röntgen non fu che una causa occasionale che ha fatto esplodere — per via riflessa — dei fenomeni nervosi a cui la paziente già era predisposta, per la costituzionale debolezza dei suoi centri nervosi.

BIBLIOGRAFIA.

RODEN et BERTIN SANS. *Action des Rayons X sur les organes profonds.* (Gazette des Hôpitaux, 7 mai 1898).

JUTASSY. *Die Behandlung der Hypertrichosis mit Röntgenstrahlen.* (Fortschritte a. d. Gebiete d. Röntgenstrahlen, 1898-1899, Bd. II).

OUDIN, BARTHÉLEMY e BARIER. *Accidents cutanés et viscéraux consécutifs à l'emploi des Rayons X.* (Congrès de Moscou. C. R. in France Médicale, n. 8, 9, 10, 11 e 12, 1898).

KIENBÖCK. *Zur Pathologie der Hautveranderung durch Röntgenbestrahlung bei Mensch und Thier.* (Wiener Med. Presse, n. 490).

SCHOLTZ. *Ueber de Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Haut in gesunden und kranken Zustanden.* (Archiv. für Dermatologie und syphilis; gennaio febbraio e marzo 1902).

JICINSKY. *On the Röntgen rays in cutaneous diseases.* (New York Medical Journal 16 nov. 1902).

DANYSZ. *Accidents dûs aux radiations des substances radioactives.* (Comptes Rendus de l'Académie des sciences, febb. 1903).

PUSEY. *A report of cases treated with Röntgen rays.* (Jour. Anar. Med. Association, 1902; XXXVIII, pag. 911-919).

GUILLEMINOT, WEILL, BLOCH. *Action des Rayons X sur la douleur.* (Arch. d'électricité méd., agosto 1903).

LEONARD. *Les Rayons X dans le traitement du cancer.* (The Philadelpia Méd. Journal, 14 febb. 1903).

GRAMEGNA. *Un caso di nevralgia del trigemino curato con la radioterapia.* (Rif. med., n. 49, 1905).

DARIER. *Action du radium sur la douleur.* (Radium, 15 sett. 1904).

RAYMOND. *Sur la guéribilité de la syringomyélie.* (Journal des Praticiens, 1905).

BRANTH. *Epilepsie et Rayons X.* (Semaine méd., 23 marzo 1904).

BECK. *The Röntgen rays in Basedow's disease.* (Rifer. in Berlin. Klin. Wochenschr, 20 maggio 1905).

RAYMOND et ZIMMERN. *La radiothérapie dans le tabès.* (Ther. méd., 1906).

BELOT. *Traité de radiothérapie.* (L. Steinheil, Paris, 1905).

BERTOLOTTI. *Esplorazione del liquido cefalo-rachidiano nel corso di alcune applicazioni radioterapiche.* (Comunicaz. al I Congr. ital. di terapia fisica, Roma, marzo 1906).

PESCAROLO e GRAMEGNA. *La radioterapia di alcune forme patologiche spinali.* (Ibidem).

IV.

OSPEDALE POLICLINICO UMBERTO I - ROMA

La cura della leucemia mediante i raggi X

per il dottor ULDERICO DE-LUCA

Direttore del gabinetto elettroterapico e radiologico dell'ospedale di S. Giovanni.

Dopochè Senn, nel *Medical Record* del 22 agosto 1903, ebbe per il primo richiamata l'attenzione dei medici sulle modificazioni che i raggi X sono capaci di indurre nel processo leucemico, le osservazioni si sono andate moltiplicando ed ora costituiscono una letteratura ricchissima, alla quale gli sperimentatori di ogni nazione hanno portato il loro contributo. Ma cento altri prima di me hanno riassunto le notizie bibliografiche sull'argomento, onde io mi dispenso da questo lavoro che, oltre all'essere una ripetizione, sarebbe inutile per il modesto scopo prefissomi.

L'interesse che io desidero attribuire a questi casi di leucemia che sto per esporre, si è quello di averli potuti seguire nelle loro vicende di guarigioni, miglioramenti e peggioramenti per lo spazio di due anni circa dal primo momento in cui il trattamento radioterapico fu iniziato: bastando, per orizzontarci sopra l'utilità di questo fatto, che faccio notare, come la critica sul valore curativo dei raggi X in questa malattia, non possa emettere un giudizio definitivo, per quanto esso metodo curativo in detta materia sia entrato nell'uso comune.

La casuistica ci offre una rilevante percentuale di guarigioni e di miglioramenti, come ci offre anche casi di morte; ma, prescindendo dai casi di morte avvenuti e non registrati nella letteratura, la statistica delle guarigioni e dei miglioramenti è infida, poichè, salvo alcune eccezioni, gli osservatori non ci fanno sapere, se pazienti da loro ritenuti perfettamente guariti lo erano veramente, o non solo sintomaticamente, e se lo stato di guarigione si mantenne ovvero se non avvennero in seguito, specie dopo la sospensione della cura, ricadute e decessi. Conosco tutte le difficoltà, molte volte insormontabili, che si incontrano quando si voglia tener d'occhio un malato che cessi di ricorrere alle nostre cure; difficoltà contro le quali, talora inutilmente ho dovuto anche io combattere. Ma, siccome l'esperienza purtroppo dimostra che frequentemente leucemici curati con i raggi X e ritenuti guariti vanno incontro a ricadute talora fatali, è bene smorzare i facili entusiasmi, ed essere molto cauti nell'enunciare casi di guarigione.

I pazienti, dei quali brevemente riferisco la storia clinica ed i risultati ottenuti mediante la radioterapia, sono otto, e tutti affetti dalla forma splenomidollare della leucemia. Le modalità del trattamento riferisco caso per caso, solo qui dico che in tutti i casi ho adoperato tubi portati ad un medio stato di durezza (5-6 Benoist) e che mai nelle singole sedute, nella quantità di raggi X somministrata, ho superato la dose di due unità di Holzknecht (2 H).

Osservazione I. — T..... D....., di anni 63, contadino, da Sgurgola Marsicana. Genitori morti in età molto avanzata; il padre forte bevitore di vino e liquori, in seguito ad emorragia cerebrale, la madre in seguito a malattia che aveva prodotto forte diarrea: ebbero 7 figli dei quali l'infermo è il sesto; la prima morì fulminata, due fratelli morirono in tenera età, altri tre fratelli vivono in ottime condizioni di salute.

L'infermo è stato discreto bevitore e forte fumatore. Non fu mai infetto da lues nè ebbe mai altra malattia venerea. Da bambino è stato sempre bene, nella prima gioventù anche. A 22 anni tolse moglie, dalla quale ebbe cinque figli, tutti sani e viventi, e nessun aborto. A quell'epoca però fu per la prima volta colto da febbri a tipo terzanario e gli accessi febbrili si iniziavano con brividi e cessavano con profusi sudori: cessarono tre mesi dopo in seguito a cura chininica. A 40 anni fu nuovamente colto da febbri intermittenti, a tipo irregolare, mentre si trovava nel Brasile: le febbri durarono circa un anno e mezzo, ed anche questa volta cessarono in seguito ad intensa cura a base di chinina. Nè dopo la prima malattia, nè dopo questa ultima, l'infermo notò ingrossamento della milza, nè a suo dire, i medici che lo visitarono fecero a lui rilevare questo fatto. Da allora fino all'età di 61 anni fu sempre bene. Due anni or sono, in seguito a forte infreddatura, l'infermo fu colto da febbri che durarono due o tre giorni di seguito, cessate le quali egli notò che la sua

faccia e le sue gambe erano edematose. Chiamato il medico, questi diagnosticò nefrite e l'infermo guarì in seguito a cura lattea. Da quell'epoca però, egli dice, di non essersi più inteso bene: le sue forze diminuirono tanto che egli non fu più capace in seguito di accudire ai lavori abituali, e dimagrò progressivamente: di tanto in tanto ebbe febbri che venivano e scomparivano in modo molto irregolare: gli edemi alle gambe ricomparvero spesso.

Nell'agosto del 1904 l'infermo occasionalmente si accorse che la milza era molto grossa: accusato il fatto al suo medico questi iniziò una cura energica di arsenico e di chinina in seguito alla quale la milza sul principio si ridusse alquanto di volume, ma in seguito tornò ad aumentare. L'infermo non ha mai notato dolori ossei.

Vedendo l'infermo peggiorare le sue condizioni chiese ricovero in un ospedale di Napoli dove, diagnosticata la sua malattia, fu sottoposto ad una cura radioterapica. Vedendo egli che i medici troppo si interessavano del suo caso e temendo che si facessero sopra di lui degli esperimenti, dopo pochi giorni smise quel trattamento curativo e uscì dall'ospedale. Venuto però in Roma e vedendo che andava sempre più peggiorando chiese ed ottenne ricovero nel IX padiglione dell'ospedale Policlinico Umberto I.

Di anormale all'esame del malato si rilevò:

Forte pallore della cute e delle mucose, forte dimagramento.

Le alterazioni ematiche proprie della forma splenomidollare della leucemia.

Enorme aumento del volume della milza che occupava quasi per intiero la metà sinistra dell'addome, sorpassando in basso di 9 cm. la cicatrice ombellicale e di 5 cm. verso destra. La consistenza di quest'organo era molto dura, la superficie liscia non dolente alla palpazione.

Dolore alla palpazione del 3° inferiore dello sterno.

L'esame del sangue eseguito il 25 novembre 1904, diede i seguenti risultati:

Conta dei leucociti 272,000;
» delle emazie 4,000,000;
Hb 68.

Il 1° dicembre 1904 fu da me fatta nuovamente iniziare la cura con i raggi Röntgen, Furono eseguite irradiazioni giornaliere sulla milza e sopra le estremità delle ossa lunghe.

La cura fu proseguita per due mesi: in questo frattempo fu sospesa per qualche giorno a causa di una radiodermite che si manifestò in corrispondenza della regione lienale. Durante il primo mese e mezzo di cura l'infermo migliorò continuamente sia nelle condizioni generali che nei sintomi particolari. La milza diminuì circa per la metà del suo primitivo volume. Le emazie aumentarono insieme al tasso emoglobinico. Scomparvero i corpuscoli rossi nucleati e rari divennero i mielociti. La conta dei globuli e la valutazione dell'emoglobina fatte a più riprese diedero i seguenti risultati:

1° dicembre	1094	leucociti	210,000	emazie	4,300,000	Hb	70
15	»	»	»	170,000	»	4,500,000	»	80
25	»	»	»	145,000	»	4,500,000	»	80
1° gennaio	1905	»	115,000	»	4,700,000	»	81
5	»	»	»	90,000	»	4,900,000	»	83
10	»	»	»	80,000	»	5,000,000	»	85
15	»	»	»	180,000	»	4,300,000	»	80
20	»	»	»	250,000	»	4,200,000	»	72
1° febbraio	»	»	300,000	»	4,100,000	»	68

Ad un certo punto però, come già mostrano i dati numerici che precedono, malgrado che il trattamento curativo si mantenesse invariato e che la dose di raggi X somministrata su ciascuna regione irradiata venisse spinta

fino a 3 H, la malattia riprese la sua marcia fatale. I leucociti tornarono ad aumentare e le emazie diminuirono con sorprendente rapidità. La milza raggiunse nuovamente il primitivo volume e le condizioni generali peggiorarono.

L'infermo, sfiduciato, i primi di febbraio 1905 abbandonò l'ospedale e fece ritorno al suo paese dove morì lo scorso inverno.

E' bene in questo caso prendere nota del fatto strano riferentesi agli effetti che i raggi X producono sia sulle condizioni generali dei leucemici che sopra i loro organi e tessuti. Sia in questo caso che in altri casi da me osservati, parimenti a quanto hanno fatto constatare molti altri osservatori, mentre sul principio della loro applicazione i raggi X si mostrano efficacissimi, poi la loro azione si vede arrestare bruscamente, gli effetti benefici che essi producevano sul malato e sulla malattia cessano non solamente, ma, malgrado che le applicazioni radioterapiche continuino e si aumenti la dose di raggi somministrati, la malattia riprende il suo malefico corso ed il malato torna a peggiorare. In un mio lavoro sopra l'azione del siero del sangue di animali trattati con raggi X sulla leucocitosi sperimentale (*Archivio di farmacologia sperimentale e scienze affini*. Anno V, volume V, 1906) ho dimostrato che esso siero acquista la proprietà di fare abbassare il numero dei leucociti circolanti nel sangue di animali, nei quali si è prodotto sperimentalmente uno stato di leucocitosi, quando venga ad essi iniettato: si mostra cioè dotato di quelle stesse proprietà che noi abbiamo finora direttamente attribuito ai raggi X. Ho spiegato questo fatto ammettendo che sotto l'azione dei raggi X si producano in seno all'organismo delle sostanze o dei corpi, i quali si mostrano attivi sia nell'organismo stesso ove si produssero sia in altri quando mediante iniezioni di siero di sangue vengano in essi immessi. Nel nostro caso appare chiaro che ad un certo punto l'azione di queste sostanze venne paralizzata permettendo così alla malattia di riprendere la sua marcia fatale. Questa mancata azione io spiego con il fatto che queste sostanze o corpi vengano ad un certo momento, per reazioni speciali a noi ancora ignote che accadono in seno all'organismo, neutralizzate e rese inattive da antisostanze od anticorpi che in esso si formerebbero.

Il prodursi sotto l'azione dei raggi X di sostanze speciali, le quali posseggono di per sè stesse l'azione direttamente attribuita ai raggi X, oltre che essere dimostrato dagli effetti di indole generale (cefalee, malessere, palpitazioni, ecc.) che spesso si producono anche quando l'applicazione dei raggi X sia fatta sopra una regione sola e limitata del corpo, è dimostrato pure dagli effetti in lontananza che si producono quando, per esempio, circoscrivendo le irradiazioni sopra una regione del corpo (inguine), noi vediamo ridursi impacchi ghiandolari esistenti in regioni lontane (collo, ascelle) tenute rigorosamente all'ombra e coperte da placche di piombo durante le applicazioni radioterapiche. Questi effetti in lontananza dei raggi X io ho dovuto ripetutamente constatare sia sottoponendo alle irradiazioni röntgeniane malati di leucemia, che malati di pseudoleucemia.

Osservazione II. — D... D. D..., di 35 anni, da Corneto Tarquinia, impiegato.

Genitori viventi. Padre sofferente di disturbi uricemici. La madre non è molto robusta, ma di costituzione piuttosto gracile: ha avuto cinque aborti e quattro figli, dei quali l'infermo è il secondo. Il primo figlio è morto a 13 mesi per difterite; gli altri, un fratello ed una sorella dell'infermo, vivono adulti in discrete condizioni di salute: il fratello soffre di reumatismo articolare.

L'infermo non ha mai contratto lues, non è bevitore, non fumatore. Durante la sua vita ha sempre vissuto in abitazioni igienicamente sane e, date le sue condizioni, ha sempre potuto usufruire di un vitto sano ed abbondante. Da bambino ha sofferto i comuni esantemi dell'infanzia. Dopo, tolto qualche

lieve e passeggero disturbo di nessuna importanza, è stato sempre bene fino all'età di 20 anni. A quell'epoca contrasse blenorragia, della quale guarì perfettamente in tre mesi. Dai 25 ai 30 anni si è esercitato moltissimo nel nuoto ed ha fatto frequenti e lunghi bagni, anche nella stagione invernale, riportandone spesso disturbi di natura reumatica (dolori), che scomparivano con l'uso di preparati salisilici. Sul principio del 1903 cadde in uno stato di ipocondria che causò in lui uu cambiamento di carattere. Gli accadeva di prendere in considerazione fatti e circostanze che in altri tempi non lo avrebbero affatto preoccupato e che allora invece lo allarmavano: quando però da sè stesso riconosceva questo suo stato, ne traeva argomento per temere della sua salute e maggiormente impensierivasi. Da questo stato si rimise dopo un certo tempo completamente, tanto che nell'estate potè fare senza preoccupazioni lunghe gite e passeggiate, acquistando sempre più buona salute. Tornò in Roma in ottime condizioni e riprese le sue solite occupazioni.

I primi disturbi della presente infermità rimontavano all'estate del 1904. L'infermo non notava nulla di anormale, ma i suoi amici ed i suoi parenti incominciavano a notare che a poco a poco andava deperendo ed assumendo un colorito meno roseo dell'abituale. Inoltrandosi l'estate, l'infermo incominciò a soffrire di inappetenza e ad avere dei periodi di stanchezza che duravano più giorni, e dai quali non si rimetteva mai completamente. Incominciò a quell'epoca a soffrire anche di lievi epistassi, che di tanto in tanto hanno da allora sempre molestato l'infermo. Nel dicembre 1904 incominciò a notare ad intervalli dolori alle ossa dei piedi e delle mani, all'articolazione delle ginocchia e talora in corrispondenza delle articolazioni delle costole con le vertebre. Nelle ossa delle mani e dei piedi i dolori erano avvertiti specialmente in corrispondenza delle ultime falangi. L'infermo fa notare che questi dolori lo molestavano fin da quando faceva i bagni nel Tevere. Le condizioni di debolezza generale si mantenevano intanto ed andavano leggermente aumentando. Nel febbraio del 1905 l'infermo avvertì dolori auricolari: si fece visitare da uno specialista, il quale non riscontrò nulla di anormale. Perdurando lo stato di forte debolezza, l'infermo si fece visitare le urine nel mese di marzo e fu riscontrata discreta albumina. Intraprese una dieta lattea, e fu a quell'epoca che il medico curante riscontrò aumento di volume della milza e del fegato. Esaminato il sangue, fu chiarita la diagnosi di leucemia splenomidollare. L'infermo intraprese subito una cura arsenicale, dalla quale ritrasse un lieve miglioramento, che crebbe dopo aver fatto una ventina di iniezioni di citrato di ferro e stricnina.

Non sentendosi però di molto migliorato, nel mese di maggio 1905 ricorse alle mie cure, ed io lo sottoposi immediatamente alla radioterapia.

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico e muscolare, regolare; colorito della cute e mucose, roseo; pannicolo adiposo e sottocutaneo, discreto; forza muscolare, normale. Nulla si riscontra a carico dell'apparato respiratorio e circolatorio. Aumento di volume della milza e del fegato. Il tumore della milza sorpassa la cicatrice ombellicale.

L'esame dell'orina diede i seguenti risultati: quantità nelle 24 ore cmc. 2200; speso specifico 1018; presenza di tracceal di bumina; sedimento nulla.

Esame del sangue. — Presenza di emazie nucleate.

Leucociti 368000. Emazie 5.000.000 Hb. 89.

L'infermo inizia la cura il 20 maggio 1905. Durante un mese le irradiazioni vengono fatte unicamente sopra la milza.

Quest'organo fu diviso in 4 zone ed ogni giorno se ne irradiarono due a turno somministrando su ciascuna una quantità di raggi corrispondente a 2 H. Le condizioni dell'infermo migliorarono rapidamente. Dopo questo mese, e per il perdurare dei dolori ossei e per espresso desiderio dell'infermo le applica-

zioni furono estese sopra le estremità epifisarie delle ossa lunghe degli arti e sullo sterno.

Le applicazioni seguitarono a farsi giornalmente fino al 13 luglio. Dal 15 luglio al 1° agosto furono fatte a giorni alterni; poi fino al 15 agosto ogni 3 giorni, Da quell'epoca, dopo una sospensione di circa due mesi di cura fino al giugno 1906 le applicazioni dei raggi furono fatte sul principio due volte poi una volta la settimana. Dallo scorso mese di giugno la cura è statasospesa.

Presentemente l'infermo è tornato alle sue pristine condizioni di salute. La milza, ritornata sotto l'arcata costale si delinea appena sull'ascellare anteriore. Il fegato è rientrato nei limiti normali, come normale è divenuto il reperto ematologico. L'albumina è completamente scomparsa dalle orine.

Sangue:

Prima della cura	leucociti	368,000	emazie	5,000,000	Hb.	89
1 giugno	»	230,000	»	5,000,000	»	90
8 »	»	175,000	»	5.200,000	»	90
15 »	»	80,000	»	5,400,000	»	89
22 »	»	62,000	»	5,600,000	»	92
1 luglio	»	26,000	»	6,000,000	»	97
8 »	»	12,000	»	6,300,000	»	96
15 »	»	10,000	»	6,500,000	»	98
22 »	»	11,000	»	6,400,000	»	101
1 agosto	»	9,000	»	6,500,000	»	105
8 »	»	8,000	»	6,500,000	»	105
15 »	»	8,000	»	6,700,000	»	103
22 »	»	7,000	»	6,600.000	»	105
1 settembre	»	7,000	»	6.700,000	»	105

Nel mese di settembre 1906 perduravano immutate le buone condizioni di salute dell'infermo e gli esami del sangue frequentemente ripetuti non presentarono più dati sufficienti per poter sospettare che egli fosse affetto da leucemia.

In questo infermo, durante tutto il decorso della cura, abbiamo assistito ad un lento ma continuo e progressivo migliorare e fino ad ora nessun peggioramento è venuto a togliere a noi la speranza ed all'infermo la certezza che si sia riusciti a debellare almeno per un tempo lungo la malattia.

Osservazione III. — M...B..., di anni 38, da Padova, donna di casa. Genitori morti vecchi per malattia acuta che l'inferma non sa precisare: durante la loro vita godettero sempre buona salute ed erano dotati di robusta costituzione. Una sorella è morta in seguito ad emorragia per parto. Un fratello ed una sorella vivono in buone condizioni di salute.

Nata a termine, da piccina soffrì di rosalia. Mestruata a 14 anni ebbe regole sempre normali. Maritata a 19 anni ebbe sei gravidanze ed ha partorito sempre a termine. Un figlio è morto a 14 anni in seguito a caduta da una bicicletta, un altro ne è morto a 18 mesi di difterite: gli altri quattro, due maschi e due femmine godono ottima salute.

Otto anni or sono l'inferma ebbe il tifo, del quale guarì completamente in cinque settimane. Da allora fino all'epoca della presente malattia è stata sempre bene. I primi disturbi riguardanti la malattia attuale, avvertiti dall'inferma, rimontano al mese di gennaio dell'anno 1905. A quell'epoca l'inferma cominciò ad essere molestata da stanchezza, spossatezza, disturbi che sono in seguito andati sempre più aumentando. Da allora, di tanto in tanto ha avuto epistassi e qualche dolore di capo. E' andata progressivamente dimagrando. Non ha mai avvertito dolori allo sterno ed alle altre ossa. Contemporaneamente ai suddetti disturbi, l'inferma ha notato il progressivo aumentare del volume della milza.

Nel mese di maggio 1905, peggiorando le sue condizioni, fu ricoverata nell'ospedale del Policlinico dove fu diagnosticata la leucemia e dove intraprese subito la cura radioterapica.

Esame obbiettivo. — Pannicolo adiposo scarso. Colorito della cute e delle mucose visibili pallido. Costituzione scheletrica normale. Funzioni gastro-intestinali normali. Apparati circolatorio, urogenitale, respiratorio e digerente normali.

Milza aumentata di volume: si palpa, dura, liscia ed indolente nel quadrante superiore sinistro dell'addome, dove sulla linea mammillare deborda di 9 cm. dall'arcata costale.

Non è apprezzabile l'aumento di volume del fegato.

Nulla a carico delle ghiandole linfatiche.

L'esame del sangue rivela: Scarse le emazie nucleate; leucociti 327,000; emazie 4,000,555; Hb. 79.

L'inferma intraprende la cura con i raggi X il giorno 15 maggio 1905. Le applicazioni vengono fatte giornalmente sopra la milza divisa in tre regioni e sopra le estremità delle ossa lunghe e sullo sterno Su ciascuna regione 2 H ½.

L'inferma migliora rapidamente e dopo 60 sedute invano nel sangue si ricercano i caratteri leucemici ed il tumore di milza può dirsi scomparso, non palpandosi più, e delimitandosi appena sulla linea ascellare anteriore.

L'inferma ha sospeso definitivamente la cura il giorno 14 di luglio e fino ai primi di ottobre le sue condizioni si mantenevano invariate.

Gli esami del sangue fatti durante il periodo di cura diedero i seguenti risultati:

1°	giugno	leucociti	98,000	emazie	4,400,000	Hb.	84
7	»	»	70,000	»	4,700,000	»	89
15	»	»	30,000	»	4,800,000	»	92
22	»	»	12,000	»	5,200,000	»	98
1°	luglio	»	10,000	»	5,500,000	»	101
7	»	»	8,000	»	5,800,000	»	103
10	»	»	7,000	»	6,000,000	»	102
15	»	»	7,000	»	6,100,000	»	105

Dal 1° al 7 luglio le applicazioni vengono fatte a giorni alterni. Dal 7 di luglio al 15 ogni 2 giorni.

Da allora l'inferma sospende le applicazioni.

Durante la prima quindicina del dicembre 1905 notai che il tumore di milza era tornato leggermente a crescere: il bordo inferiore di quest'organo si palpava infatti due dita al disotto dell'arcata costale.

L'inferma accusava nuovamente stanchezza e frequenti sudori. L'esame del sangue rivelò presenza di mielociti e scarsissime emazie nucleate.

La conta dei globuli diede i seguenti risultati: emazie 6,000,000, leucociti 20,000, Hb. 98. Consigliai all'inferma di riprendere il trattamento sospeso e per 3 settimane infatti giornalmente furono ad essa fatte, come per lo addietro, applicazioni di raggi X.

Alla fine di questo nuovo trattamento il reperto ematologico era identico a quello riscontrato nello stesso mese di luglio, e la milza era tornata allo stesso volume. L'ultima volta che visitai l'inferma fu nei primi giorni del marzo 1906 e costatai che le sue condizioni, malgrado l'interruzione del trattamento curativo, erano sempre buone. L'unico disturbo accusato dall'inferma era un certo grado di stanchezza che si manifestava quando l'inferma si applicava con insistenza alle domestiche occupazioni.

Nel mese di maggio però le condizioni dell'inferma tornarono a peggiorare in modo piuttosto rapido. Malgrado le mie insistenze non riuscii a vincere la sfiducia succeduta al pristino entusiasmo sia nella malata che nella famiglia.

L'inferma non volle più far ritorno all'ospedale nè volle in altro modo risottomettersi al trattamento radioterapico e nello scorso mese di luglio cessò di vivere.

Come si è verificato in altri casi e come già si era verificato sull'inferma stessa, io credo che ove si fosse nuovamente potuto intervenire con la radioterapia forse si sarebbe riusciti ad evitare che la morte sopraggiungesse così presto, tanto più che, ove si ponga attenzione al tempo durante il quale l'inferma si sottopose alla cura, si vede che esso è breve relativamente a quello impiegato generalmente in simili malati.

Osservazione IV. — F..... S..... di anni 36, campagnolo, da Monte San Giovanni.

Il padre soffriva di affanno: morto di malattia che non sa precisare. Madre vivente in buona salute, un fratello morto in seguito ad una malattia acuta della gola. Tre fratelli ed una sorella vivono in buona salute.

L'I. fu discreto bevitore: non ebbe mai malattie veneree: non fu fumatore.

Da bambino ebbe rosolia. Da allora nessuna malattia degna di nota fino all'epoca presente. Quindici anni or sono per 10 giorni ebbe febbri quotidiane che non venivano con brividi, duravano due o tre ore e scomparivano con l'uso del chinino. Queste febbri comparvero nel mese di agosto; nel precedente mese di giugno era stato a lavorare in un posto infetto da malaria (campagna di Fiano Romano), A quell'epoca l'I. notò stanchezza e spossatezza generale meno intense però di quelle che lo affliggono ora; tutto cessò col cessare del male.

I primi disturbi della presente malattia rimontano al mese di novembre 1904. L'I. cominciò a notare facile stanchezza e svogliatezza al lavoro, che appena accennate al principio, si fecero in seguito sempre più marcate e moleste. Nel mese di gennaio 1905 ebbe itterizia che durò circa un mese. Nel mese di febbraio incominciò a soffrire di affanno e l'I. notò che i bulbi dei suoi occhi si andavano facendo sporgenti. A quell'epoca l'I. avvertì dei noduli, duri, grossi da un cece ad una grossa fava, sul cuoio capelluto, spostabili nel sottocutaneo. Questi noduli crebbero in numero e poco in dimensione. In seguito alcuni di questi noduli comparvero nella cute al disopra dello sterno e qualcuno sopra le regioni anteriori delle coscie.

Nello scorso mese di aprile l'I. si accorse che la milza era molto ingrandita. Lo stato generale intanto era andato molto peggiorando. La spossatezza generale opprimeva l'I. che era incapace di compiere qualsiasi lavoro.

Dal mese di febbraio l'I. incominciò a soffrire di lieve catarro bronchiale con tosse: da allora di tanto in tanto ha avuto sputi sanguigni ed epistassi. Da quando comparve questo catarro l'I. incominciò a soffrire di affanno e di palpitazioni. Ora se sale le scale o compie qualche lavoro viene subito colto da palpitazioni ed affanno.

Non trovando alcun giovamento nelle cure fatte al suo paese, il 27 aprile 1905 ricorse all'ospedale di Santo Spirito, dove intraprese una cura arsenicale. Il giorno 12 di maggio venne trasferito al IX padiglione del Policlinico per intraprendere la cura dei raggi X.

Esame obbiettivo. — L'I. presenta pallore della cute, dimagrimento. Parecchi noduli della grossezza di un fagiuolo appaiono nel sottocutaneo del cuoio capelluto e del petto in corrispondenza della regione sternale. Estirpato uno di questi noduli ed esaminatolo microscopicamente rivela una struttura linfoide.

Marcato esoftalmo, dovuto molto probabilmente ad infiltrazione leucocitaria dei tessuti periorbitali. Disturbi uditivi.

Aumento di volume della milza, che raggiunge con il suo polo inferiore interno la cicatrice ombelicale.

Lieve aumento di volume del fegato che sulla mammillare deborda di due dita dall'arcata costale mentre in alto raggiunge la 5ª costola.

L'esame del sangue dà presenza di emazie nucleate:

Leucociti 325.000. *Emazie* 3,700,000. *Hb.* 70.

L'I. intraprende la cura Röntgeniana il giorno 13 maggio 1905. Le applicazioni vengono fatte sul principio unicamente sopra la milza.

Divisi quest'organo in 4 regioni: anteriore-inferiore; anteriore-superiore; laterale e posteriore. Ciascuna regione venne irradiata una volta per settimana e in essa ogni volta si fecero assorbire 5 H.

L'infermo migliorò notevolmente sia nelle condizioni generali che in quelle ematologiche; e, ciò che è importante a notare, quantunque le applicazioni fossero localizzate sulla milza, diminuì l'esoftalmo e diminuirono notevolmente di volume i noduli suddescritti.

Dopo 15 giorni che la cura procedeva in questo modo, ciascuna regione della milza fu irradiata ogni 4 giorni ed ogni volta si somministrava una quantità di raggi corrispondente a 2 H.

Le condizioni migliorarono sempre più e la milza si ridusse di volume fino a rasentare quasi il bordo costale. I noduli cutanei scomparvero.

Durante la 1ª quindicina del mese di luglio le condizioni dell'I. incominciarono ad essere non più troppo soddisfacenti. Essendosi egli lamentato di dolori vaghi ossei, le applicazioni di raggi X vennero estese alle estremità terminali delle ossa lunghe, seguendo lo stesso metodo seguito negli altri malati.

Nulla valse ad arrestare il decorso della malattia, la quale si mostrò assolutamente insensibile ai raggi X.

L'I. progressivamente peggiorò in tutti i sintomi: nella prima quindicina di ottobre in condizioni gravissime abbandonò l'ospedale, e dopo pochi giorni morì.

Durante la cura il reperto ematologico fu il seguente:

1° giugno	1905	leucociti	170,000	emazie	4,300,000	Hb.	80
15 »	»	»	60,000	»	5,200,000	»	90
1° luglio	»	»	22,000	»	5,700,000	»	96
15 »	»	»	40,000	»	5,600,000	»	97
1° agosto	»	»	20,000	»	5,000,000	»	86
15 »	»	»	315,000	»	4,800,000	»	80
1° settembre	»	»	350,000	»	4,000 000	»	78

Eccoci dunque in presenza di un altro caso di leucemia nel quale sul principio la cura radioterapica aveva dato adito alle più belle speranze di un miglioramento progressivo e duraturo. Se non che dopo circa due mesi, durante i quali tutti i sintomi della leucemia avevano ceduto innanzi agli effetti benefici dei raggi X, malgrado che la cura venisse continuata con maggiore intensità e malgrado che venissero irradiate anche le ossa, il male riprese il suo decorso e condusse rapidamente a morte l'infermo. In questi poi potei chiaramente costatare l'effetto che le applicazioni radioterapiche, limitate sulla regione splenica, producevano in tessuti che erano tenuti al coperto dall'azione diretta dei raggi X; infatti, come ho già fatto notare, subito dopo le prime applicazioni diminuì l'esoftalmo e scomparvero i noduli che dissi esistere nel sottocutaneo del cuoio capelluto e della regione sternale.

Osservazione V. — R... G... B..., di anni 34, da Breno, ingegnere.

Genitori viventi. Il padre è di costituzione uricemica. La madre ha sempre goduto ottima salute: 12 anni or sono rimasa cieca di un occhio per una malattia durata parecchi mesi.

Figlio unico, è nato a termine·

Da bambino ebbe il morbillo e la varicella; fu di costituzione piuttosto gracile. A 7 anni soffrì di pleurite essudativa a destra che durò un anno e

della quale è guarito completamente, per quanto rimangano gli esiti consistenti in lieve diminuzione nell'ampiezza del torace destro e minore espansione del polmone dello stesso lato. All'età di 9 anni intraprese il corso dei suoi studi che proseguì regolarmente fino all'età di 24 anni, epoca in cui si laureò in ingegneria. Si è dedicato eccessivamente al lavoro cerebrale. In questo tempo l'I. ha spesso sofferto di febbri, ritenute reumatiche. Il decorso di queste febbri, il modo di insorgere, ecc., fanno escludere la natura malarica. Per tre volte ha sofferto di tonsillite flemmonosa che diede luogo a formazione di ascessi. A 25 anni prese moglie e ne ebbe cinque figli tutti viventi, in ottime condizioni di salute. Fino al mese di aprile 1902 l'I. non ha avvertito disturbi di sorta riferentisi alla malattia presente. Il primo fatto notato dell'I., fu la caduta della milza durante un esercizio ginnastico. In seguito incominciò ad avvertire debolezza generale. Nel mese di agosto 1902, fattosi visitare da un medico, gli fu detto avere la milza grossa e migrante. Il medico praticò l'esame del sangue e fece la diagnosi di leucemia. Intraprese una cura arsenicale energica, in seguito alla quale notò, che mentre le condizioni generali miglioravano, la milza seguitava ad ingrandire. Di tanto in tanto l'I. dice di aver sofferto di qualche lieve attacco febbrile, dopo il quale notava la milza più ingrossata. Non ha mai avuto emorragia di sorta riferentesi allo stato leucemico. Ha notato qualche dolore sternale non spontaneo, ma alla sola pressione. Non ha mai avuto dolori ossei; mai disturbi della vista, nè dell'udito. Fino al mese di gennaio dell'anno 1905 ha seguitato ad intervalli a fare cure ferruginose ed arsenicali. La malattia intanto andava progredendo per quanto lentamente nel suo decorso. L'I. non ha mai avuto disturbi intestinali e stati diarroici. Ha sempre conservato un eccellente appetito; però era leggermente dimagrito e diminuito di peso (da 68 kg. a 64). Nel mese di gennaio 1905 intraprese la cura dei raggi X.

Esame obbiettivo. — Costituzione scheletrica normale. Pannicolo adiposo scarso. Masse muscolari solide. Forza muscolare discreta. Colorito della cute e mucose visibili, leggermente pallido. Cute del torace, addome ed arti cosparsa di numerose chiazze di pityriasis. Nulla a carico del cuore e dei vasi e del sistema nervoso e digerente. Leggero aumento del volume del fegato. Milza enormemente ingrandita: occupa la maggior parte della metà sinistra dell'addome, invade la destra, scende fin quasi sul pube, mentre in alto si caccia sotto l'arcate costale, distendendo così le pareti dell'addome e protendendole all'esterno. La massa della milza si sposta in *toto* nella cavità dell'addome assumendo così tutti i giorni nuove posizioni. Sistema uro-genitale normale.

L'infermo iniziò la cura radioterapica il giorno 12 gennaio 1905. Le regioni del corpo irradiate furono: milza anteriormente, posteriormente e lateralmente, sterno, gomiti, polsi, ginocchi e collo dei piedi.

Sul principio la cura venne fatta giornalmente applicando i raggi sopra la milza e sopra due regioni ossee. La quantità di raggi assorbiti in ogni regione si fece sempre corrispondere a 2 H.

Dopo un mese di cura, per una radiodermite sopraggiunta in corrispondenza della regione anteriore della milza, le applicazioni vennero fatte a giorni alterni. Più tardi vennero fatte tre volte alla settimana e, tolto qualche periodo di pochi giorni, durante i quali la cura venne sospesa, proseguì in questo modo fino ai primi del settembre 1905. A quell'epoca lo stato del malato rivelava soltanto un aumento di volume della milza (che era ridotta di circa un quarto del primitivo) e un lieve aumento dei leucociti specie polinucleati. Durante il decorso della cura non si osservarono degli anormali innalzamenti della temperatura.

La conta dei globuli eseguita prima di incominciare la cura rivelò: leucociti 182,800, emazie 4,160,000, Hb 80. Il reperto leucocitario depose per

una forma di leucemia spleno-midollare. In seguito, durante il trattamento curativo, il numero degli elementi figurati del sangue ed il tasso emoglobinico si comportarono in questo modo:

15 gennaio	1905	leucociti	169,000	emazie	4,170,000	Hb	82
19 »	»	»	144,000	»	4,170,000	»	85
30 »	»	»	117,400	»	4,188,000	»	90
2 febbraio	»	»	111,600	»	4,280,000	»	95
12 »	»	»	84,600	»	4,500,000	»	98
20 »	»	»	59,800	»	4,792,000	»	100
9 marzo	»	»	30,800	»	4,680,000	»	105
2 aprile	»	»	42,000	«	4,750,000	»	105
10 »	»	»	46,000	»	4,750,000	»	102
12 »	»	»	50,000	»	4,500,000	»	105
3 maggio	»	»	63,200	»	5,500,000	»	105
14 »	»	»	53,000	»	4,500,000	»	110
5 giugno	»	»	53,000	»	4,500,000	»	111
20 »	»	»	62,000	»	4,200,000	»	110
14 luglio	»	»	28,000	»	4,700,000	»	115
18 settembre	»	»	12,000	»	7,000,000	»	120

Nel novembre 1905, avendo gli elementi del sangue riacquistato il rapporto quantitativo normale, e non rilevando l'esame microscopico di preparati opportunamente allestiti alterazioni qualitative nè delle emazie, nè dei leucociti, ed essendo il tumore di milza del tutto scomparso, si sospesero definitivamente le applicazioni dei raggi X.

L'infermo riacquistò il suo completo benessere e tornò al suo lavoro intenso e faticoso senza risentirne danno alcuno. Durante l'anno 1906 a due riprese per un breve periodo di giorni si risottomise, a scopo di sola profilassi, alle applicazioni radioterapiche e presentemente egli, in ottimo stato e con un perfetto senso di benessere, attende alle sue occupazioni abituali. Ci troviamo innanzi ad un caso di vera guarigione? Non oserei ancora dirlo. In tutti i casi non possiamo disconoscere che questo paziente deve unicamente alla radioterapia l'aver per sì lungo tempo ricuperato uno stato tale di salute da renderlo idoneo al lavoro ed a tutte le funzioni vitali come un individuo perfettamente sano.

Osservazione VI. — B..... I....., di anni 45, da Atene. Genitori morti di malattie che non sa precisare. A 12 anni ha avuto per 2 anni febbri di malaria. Mestruata verso i 15 anni ha seguito sempre regolarmente; da 2 anni però le mestruazioni sono divenute meno abbondanti e pallide.

A 18 anni lasciò la Grecia per Costantinopoli, ove rimase 10 anni, per passare poi a Parigi.

Diciotto anni fa ebbe una bronchite che durò un mese e della quale guarì perfettamente.

I primi disturbi della presente malattia furono avvertiti durante l'inverno 1902-1903. In quell'epoca l'inferma cominciò a soffrire d'inappetenza ostinata, a dimagrire ed impallidire. Questi disturbi sono andati sempre progressivamente accentuandosi. Nell'estate del 1904 si aggiunse un forte indebolimento generale e facile stanchezza. Nel mese di ottobre 1904, febbre serotina, la quale non l'ha più abbandonata. Nel mese di dicembre 1904, essendo le sue condizioni peggiorate, ricorse ad un medico di Parigi il quale diagnosticò la malattia e consigliò d'intraprendere subito una cura di raggi X. Subito dopo l'inferma lasciò la Francia e venne a Roma. Da allora ha fatto una cura arsenicale mediante iniezioni di cacodilato di sodio. Nel febbraio 1905 le sue condizioni di salute erano di molto peggiorate e la febbre raggiungeva o di

poco superava, talvolta, i 40°. In quell'epoca si presentò alle mie cure. L'inferma non si è mai lamentata di dolori ossei; è sofferente negli occhi per cateratte incipienti. Il fondo dell'occhio è normale.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali scadenti. L'inferma giace in letto supina: ha respiro affannoso, facili deliqui e sudori freddi; ansia. Pannicolo adiposo scarso, masse muscolari flaccide e pochissimo valide, colorito della cute pallido giallognolo, mucose sbiadite, lieve tinta subitterica delle sclere, ipertermia che si accentua verso le ore serotine; sistema circolatorio sano, se si toglie una certa frequenza del polso (100 pulsazioni al minuto). Inappetenza, lingua impaniata, alvo stitico talora, talora lievemente diarroico; fegato leggermente aumentato di volume; milza molto ingrandita, oltrepassa tanto a destra che in basso di 5 cm. la cicatrice ombellicale, di consistenza lignea ed a superficie liscia. Ghiandole linfatiche normali, sistema nervoso normale. Cuore e polmoni normali.

L'esame delle orine rivela: albumina ½ °/₀₀. Zucchero assente, abbondante l'indacano.

Esame del sangue. — Prima della cura: 18 febbraio 1905. Leucociti 127,200. Emazie 3,600,000. Emoglobina 60. Il reperto leucocitario depone per una forma di leucemia splenomidollare.

La cura viene cominciata il 19 febbraio 1905. Applicazioni giornaliere sulla milza, colonna vertebrale, bracce, gambe e sterno. La milza fu divisa in tre regioni, anteriore, posteriore e laterale ed irradiata tutti i giorni. Ogni giorno due regioni ossee vengono successivamente irradiate. Su ciascuna regione 2-2 ½ H. Durezza del tubo 5-6 Benoist. Distanza dell'anticatode dalla cute della paziente cm. 17-20.

Le successive conte del sangue diedero i seguenti risultati:

1° marzo 1905	leucociti	70,000	emazie	3,900,000	Hb.	60
15 »	»	42,500	»	4,250,000	»	60
1° aprile »	»	26,000	»	4,500,000	»	70
15 »	»	20,000	»	4,600,000	»	70
Scomparsa l'albumina nelle urine.						
1° maggio 1905	leucociti	50,000	emazie	4,500,000	Hb.	78
1° giugno »	»	28,000	»	4,700,000	»	80
Applicazioni 3 volte la settimana.						
15 giugno 1905	leucociti	21,000	emazie	4,600,000	Hb.	82
1° luglio »	»	17,000	»	4,700,000	»	88
30 settembre 1905	»	11,000	»	4,800,000	»	90

L'I. dopo le prime 12 applicazioni si sentì molto migliorata nelle condizioni generali; tanto che essa fu in grado non solo di abbandonare il letto ma di uscire di casa. Dopo un mese di cura aveva potuto riprendere le sue abituali occupazioni. Tornarono l'appetito e le forze ed il peso del corpo aumentò progressivamente.

Nel mese di gennaio 1906, per informazioni avute da Marsiglia, dove l'I. stava proseguendo la cura, dei sintomi della malattia non rimaneva che un lieve grado di leucocitosi con scarso reperto leucemico del sangue; e la milza, dall'enormi dimensioni che aveva al principio della cura, erasi ridotta fino al punto da rasentare appena il bordo costale. L'albumina dalle urine era completamente scomparsa e fin dai primi giorni dopo la cura l'I. non aveva avuto febbre. Le applicazioni radioterapiche venivano fatte a lunghi intervalli. Durante questo tempo l'I. aveva riacquistato il suo completo benessere ed era del tutto ritornata alle sue abituali occupazioni. Ora se si pensi alle sue gravissime condizioni di salute, quando, come ultima *ratio*, si volle tentare la prova dei raggi X, non si può disconoscere l'immenso beneficio che

questa inferma ha ritratto dalle applicazioni radioterapiche. Questo caso fece meravigliare in seguito quanti ebbero campo di osservare l'inferma sul principio della cura, quando, date le sue condizioni, la speranza di ottenere un miglioramento così marcato e duraturo era molto lontana da noi. Durante la primavera del 1905 le applicazioni radioterapiche furono completamente sospese.

Sul principio dallo scorso mese di luglio l'I. si accorse che la milza tornava a debordare dall'arcata costale: allarmata ricorse ad un sanitario il quale, fatto l'esame del suo sangue costatò, che il numero dei leucociti era sensibilmente aumentato. Da preparati a secco di sangue che l'inferma mi spedì in Roma, e che colorai, vidi chiaramente che si trattava di una vera e propria ricaduta della malattia e di una riacutizzazione di essa. Date le speranze precedentemente nutrite, confesso che rimasi molto sconfortato per questo fatto. All'inferma, che allora si recava a Ginevra, scrissi confortandola e consigliandole di riprendere immediatamente il trattamento radioterapico sospeso: esso infatti nuovamente si sottopose ad applicazioni giornaliere di raggi X. Fortunatamente anche in questa ricaduta questo mezzo terapeutico si è mostrato efficace perchè l'I. è andata nuovamente migliorando. Presentemente, in discrete condizioni di salute, essa si trova nelle campagne fiorentine e di tanto in tanto si reca a Firenze per avere delle applicazioni radioterapiche. Gli ottimi effetti terapeutici che i raggi X avevano prodotto sul principio della loro applicazione e l'apparente stato di guarigione che l'I. aveva presentato per diversi mesi mi aveva fortemente fatto sperare che si fosse riusciti a debellare il male in modo assoluto; ma, dopo che la cura fu smessa, sia per la mancata azione dei raggi X, sia perchè, malgrado anche che questa fosse stata esercitata, il male, come è successo in altri casi, avrebbe forse ripreso ugualmente nuovo sviluppo, la ricaduta, dalla quale l'I. non si è ancora completamente riavuta, è venuta a troncare la speranza della guarigione.

OSSERVAZIONE VII. — T... D..., di anni 30, da Magliano dei Marsi, mugnaio. Il padre morì di polmonite all'età di 50 anni; la madre è tuttora vivente e sana, tanto che, sebbene abbia raggiunto l'età di 67-68 anni, è ancora in grado di attendere alle faccende domestiche. Ha quattro fratelli e due sorelle viventi e sane. Gli è morto solo un fratello in tenera età, sembra in seguito a malattia intestinale.

A circa sette anni l'infermo soffrì di scarlattina; poi salvo qualche lieve disturbo di nessuna importanza, non ha sofferto più malattie degne di nota. Non malattie veneree.

Racconta che verso i 14 anni fu colto da accessi asmatici. Tali accessi duravano da poche ore fino ad intere giornate e talora si ripetevano con frequenza specialmente quando il tempo era piovoso. Questi disturbi durarono fino a tre anni fa, quando si iniziò la malattia per cui l' infermo ricorse all'ospedale. Egli si accorse della malattia per un vivo dolore in corrispondenza della regione splenica, dolore spontaneo che aumentava col lavoro e colla palpazione e che si irradiava fino alla spalla sinistra. Malgrado questo dolore continuò a lavorare e chiamato alle armi fece servizio per un certo tempo; nell'agosto del 1905, essendo cresciuto il dolore, ed avendo notato una anormale tumefazione nella regione dolente, ricorse ad un medico militare che lo fece esentare dal servizio e congedare. All'infuori del suddetto dolore l'infermo dichiara di non avere mai avuto disturbi di nessuna specie. Non ha mai notato dolori lungo le ossa. Le forze sempre ben conservate.

L'infermo entra nell'ospedale Policlinico il giorno 18 dicembre 1905.

Esame obbiettivo. — Individuo ben sviluppato e muscoloso. Pannicolo adiposo discreto. Costituzione scheletrica normale. Colorito della cute e mucose leggermente pallido.

Organi interni tutti sani e normali, ad eccezione della milza che è molto ingrandita e del fegato, che sorpassa di poco i limiti normali.

Il margine superiore della milza, sull'ascellare anteriore trovasi a livello della 7ª costola. In basso il tumore splenico invade tutto il quadrante superiore sinistro dell'addome e più in giù va a posare sull'ileo: dal lato interno sorpassa di circa tre dita la cicatrice ombellicale; è leggermente dolente alla palpazione e presenta una consistenza dura, lignea e superficie liscia. Tanto alle manovre palpatorie che facendo prendere diverse posizioni all'infermo, detto tumore non è facilmente spostabile.

L'esame delle orine non rileva presenza di albumina.

L'esame istologico del sangue depone per una leucemia mista splenomidollare.

La conta dei globuli rossi e bianchi eseguita prima di intraprendere il trattamento radioterapico dà i seguenti risultati: emazie 3800000, leucociti 395200, Hb 85.

L'infermo viene sottoposto alla cura roentgeniana il giorno 11 gennaio 1906. Per i primi giorni le applicazioni furono circoscritte sulla regione splenica, solo in seguito furono fatte anche sopra lo sterno e le ossa lunghe. In questo caso l'azione dei raggi X ha anche avuto un benefico effetto ma lento e torpido. Il tessuto splenico ha reagito lentamente ed il reperto ematologico s'è andato anche lentamente ma progressivamente modificando. Le applicazioni di raggi Roentgen furono fatte tutti i giorni e per ogni seduta su ciascuna regione irradiata fu somministrata una quantità di raggi corrispondenti a 2 unità H, mantenendo il tubo ad una durezza corrispondente al 5° o 6° grado della scala di Boston.

Dopo 50 sedute le condizioni dell'infermo si presentano notevolmente migliorate. Il tumore di milza è notevolmente diminuito: sulla mammillare sinistra deborda di soli 7 cm. dall'arcata costale ed il fondo inferiore interno dista tre dita circa dalla cicatrice ombellicale. Sono scomparse le emazie nucleate e l'esame dei leucociti non offre più reperto leucemico. Le conte dei globuli del sangue eseguite successivamente diedero i seguenti risultati:

30 gennaio	1906	leucociti	300000	emazie	4000000	Hb	90
15 febbraio	»	»	230000	»	4300000	»	93
23 »	»	»	180000	»	4800000	»	96
12 marzo	»	»	120000	»	5000000	»	98
29 »	»	»	60000	»	5600000	»	184

Questo infermo nello scorso mese di aprile, sentendosi bene, volle abbandonare l'ospedale per tornare ai suoi lavori e da allora non ho più potuto averne notizia.

Osservazione VIII. — F... B..., di anni 49, da Roma. Padre vivente in tarda età, ancora vegeto e robusto. Madre morta a 70 anni, di malattia acuta. Di 12 figli che essa partorì, tre soli vivono, gli altri 9 morirono in tenera età, sotto i quattro anni, pare prevalentemente di malattie cerebrali. I due vivi oltre l'inferma, godono buona salute, nè hanno sofferto malattie degne di nota,

L'inferma ha avuto da bambina il morbillo: un po' più grandicella il vaiuolo. Mestruata a 14 anni, le mestruazioni sono sempre state regolari: menopausa tre anni fa.

Venti anni fa ebbe un parto a termine che necessitò l'applicazione del forcipe: residuò una fistola vescicovaginale che persiste tuttora.

Sette anni fa polmonite: fu ammalata e convalescente per circa tre mesi: guarì poi perfettamente. Ha condotto sempre vita casalinga: non ha fatto mai uso di alcoolici, all'infuori di poco vino durante i pasti. Fino all'agosto 1905 si era intesa bene e non aveva notato nulla di anormale nel proprio organismo. Da quell'epoca era andata deperendo gradualmente. L'addome si era tumefatto ed erano sopravvenuti dolori diffusi, continui, esacerbantisi dopo i

pasti, specie dopo quello della sera. Queste esacerbazioni erano assai intense, della durata di due ore circa: per quanto i dolori fossero diffusi a tutto l'addome, era più dolente l'ipocondrio e il quadrante superiore sinistro.

Insieme con questi disturbi cominciò diarrea (3-4 scariche al giorno), mai con sangue. Qualche volta pare vi sia stata febbre, specie nella notte. Grande debolezza, affanno per ogni lieve fatica, anche per il semplice camminare.

L'inferma venne accolta nel Policlinico nel mese di ottobre 1905.

Esame obbiettivo. — La paziente ha costituzione scheletrica regolare: nutrizione scadentissima, pelle e mucose pallide, masse muscolari molto floscie.

Nulla di anormale nei vari sistemi organici, se si eccettua l'aumento di volume della milza e del fegato.

La milza ha superficie liscia, aumento della consistenza, margine arrotondato. Il margine superiore in alto, in corrispondenza della linea ascellare, arriva alla 7ª costola; in basso, sull'ascellare anteriore, oltrepassa di 5 cm. la linea trasversale dell'ombelico, e il margine interno oltrepassa di poco la linea mammillare sinistra. Altezza massima dell'organo cm. 16 sull'ascellare media.

Il fegato sulla linea mediana si abbassa fino a 10 cm. al disopra dell'ombelico. Sull'emiclaveare sinistra raggiunge l'ottusità splenica, 4 cm. al disopra dell'ombelico. Altezza massima dell'organo 24 cm. sull'ascellare media.

All'esame del sangue il reperto leucocitario depone per una forma di leucemia splenomidollare. La conta degli elementi del sangue dà:

Leucociti 300,000, globuli rossi 3,500,000, Hb. 60.

Si iniziò nell'ottobre 1905, immediatamente una cura quotidiana di raggi X: le applicazioni vennero fatte sopra la milza, sullo sterno e sulle estremità delle ossa lunghe. La durezza del tubo era segnata al radiocromometro Benoist col n. 6. Distanza dell'anticatode della cute cm. 15. Per ogni seduta si somministrarono 2 unità H.

In questo caso però, a differenza di tutti gli altri da me trattati, la cura non portò effetto alcuno. La formula leucocitaria ed il numero dei leucociti si modificarono poco o punto; le condizioni generali peggiorano continuamente, finchè l'inferma morì nei primi del gennaio 1906.

Durante l'anno 1906 ho avuto campo di sottoporre ancora altri leucemici alla radioterapia e fino ad ora con buon esito; però, data la brevità del periodo di osservazione, di essi non riferisco la storia. Solo credo opportuno, prima di terminare, di accennare ad altri due casi di leucemia da me, durante il 1904 e 1905, radioterapicamente trattati, dopo che questo sistema curativo era stato già da altri su di loro precedentemente iniziato.

Entrambi questi malati nei primi mesi di cura migliorarono notevolmente ed anzi in uno di essi si constatò la guarigione sintomatica con la scomparsa della formula ematologica leucemica, la riduzione della milza fin quasi al normale e il miglioramento delle condizioni generali. Questo paziente illuso dal miglioramento tolse moglie e sospese il trattamento radioterapico.

Tre o quattro mesi dopo tornò a manifestarsi il tumore di milza e le condizioni generali peggiorarono rapidamente.

Pensando ad un riaccendersi del processo leucemico furono subito riprese le applicazioni dei raggi X, il reperto ematologico però ben presto dimostrò trattarsi di una grave anemia perniciosa progressiva, con tutti i sintomi clinici della quale il paziente in poche settimane soccombette.

Questa trasformazione del processo leucemico in anemia perniciosa è strano, sebbene conosciuto e messo già in evidenza da altri: e nel caso attuale non sarei alieno dall'ammettere col dott. Gay che le applicazioni radioterapiche precedentemente fatte specialmente sulle ossa possa sinistramente avere influito sul decorso della malattia.

L'altro paziente non ebbe mai un miglioramento così evidente come questo; nel corso della cura il numero dei leucociti alternativamente si abbassava senza mai giungere per altro al disotto dei 50,000 e si innalzava fino alla enorme cifra iniziale di 400,000; mentre le condizioni generali e la tumefazione della milza seguivano l'andamento leucocitario. Questo paziente non sospese mai la cura per molto tempo (mai più di un mese); dopo circa 8 mesi di cura, le condizioni del morbo improvvisamente si aggravarono fino alla morte che ne seguì rapidamente.

*
* *

Dall'esame dei casi sopra riferiti non si possono, in linea generale, trarre conclusioni molto confortanti per quanto riguarda gli effetti terapeutici definitivi dei raggi X sopra la leucemia spleno-midollare e le guarigioni definitive che con esso mezzo si possono ottenere. Ad eccezione dei malati la cui storia è riferita nella 2ª e 5ª osservazione e le cui condizioni di salute si mantengono ancora buone, malgrado che il trattamento radioterapico sia stato sospeso da molti mesi, tutti gli altri non ebbero a trarre dai raggi X che miglioramenti molto temporanei ai quali successero ricadute seguite da morte. Queste ricadute non solo vediamo avverarsi dopo la sospensione del trattamento curativo, ma anche, come accadde nel IV caso, durante esso, ed esser seguite da morte. Non in tutti i casi di leucemia i raggi X si mostrano attivi: essi, in fatti, non modificarono in nessun dettaglio il decorso della malattia della inferma la cui storia ho brevemente riferito nell'osservazione VIII. Da tutto ciò si vede quanto dobbiamo essere cauti prima di giudicare se i raggi X riescano a guarire definitivamente la leucemia. Io per mio conto non posso non riconoscere che in molti casi mediante questo mezzo curativo si abbiano effetti direi quasi meravigliosi non sperabili nè ottenibili con altri mezzi: anche poi se la lunga osservazione e gli ulteriori studi su questo argomento dimostreranno che è impossibile mediante la radioterapia guarire definitivamente la leucemia, l'esperienza di oggi ci insegna che finchè non avremo di meglio dovremo ad essa ricorrere come un mezzo palliativo ed atto ad ottenere lunghi periodi di sosta del male durante i quali noi vediamo gli infermi, in stato di completo benessere, ritornare alle loro abituali occupazioni.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(48)

Anno XIV. Roma, maggio 1907 Vol. XIV-M. (fasc. 5).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto d'Anatomia Patologica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. E. Marchiafava

La forma bronchiettasica della broncopolmonite morbillosa dei bambini e la bronchiettasia cronica degli adulti

per il Dott. ALESSIO NAZARI, Aiuto.

Nel 1901 Steinhaus pubblicava alcune ricerche istologiche sulla polmonite morbillosa. Dopo aver premesso che la letteratura sull'argomento si era arricchita, nel precedente decennio, di alcuni lavori raccolti nella dissertazione di Wigodzinski, e dopo aver riassunto i lavori più antichi di Bartels e Kromayer, espone le sue ricerche, che si basano sopra lo studio istologico di nove casi, e viene alle seguenti conclusioni :

1° La polmonite morbillosa non è mai nei suoi stadî iniziali un'infiammazione lobulare del polmone; ma si presenta a piccoli focolai, parecchi dei quali possono trovarsi in un unico lobulo. Essa non è mai una polmonite catarrale nel vero senso della parola, perchè nei focolai infiammatorî acuti si può sempre dimostrare la fibrina.

2° I focolai pneumonici sono la conseguenza di una bronchiolite e peribronchiolite primitiva.

3° L'origine della broncopolmonite morbillosa sta nella propagazione dell'agente flogogeno lungo i vasi linfatici.

4° Si distinguono due specie di focolai:

a) il focolaio acuto, che comincia coll'essudazione nell'interno degli alveoli: esso può avere origine dalla diffusione dell'infiammazione dai bronchioli agli alveoli

vicini, non appartenenti al dominio respiratorio del bronchiolo ammalato, ovvero dalla propagazione dell'infiammazione nella direzione longitudinale del bronchiolo agli alveoli appartenenti al suo territorio;

b) il focolaio che decorre più cronicamente, come una peribronchite interstiziale, con notevole alterazione dei tessuti interstiziali, senza essudazione endoalveolare.

5° Nell'essudato acuto è sempre dimostrabile la fibrina.

6° L'alterazione, avente decorso più cronico con proliferazione interstiziale, sembra avere origine dai follicoli linfatici peribronchiali o perivasali.

7° I processi interstiziali si presentano nella polmonite morbillosa assai precocemente, e ciò costituisce una importante differenza di fronte alla polmonite crupale.

8° La nota differenziale tra il focolaio pneumonico acuto e il cronico è per il primo l'infiltrazione leucocitaria, per il secondo l'infiltrazione linfocitaria dei tessuti.

9° Riguardo alla comparsa spesso osservata clinicamente della tubercolosi in seguito alla polmonite morbillosa, prevale l'opinione che abbia luogo una nuova infezione aerogena del polmone col bacillo della tubercolosi. Questa opinione è giusta; però è necessario ricercare meglio, se, con frequenza maggiore di quanto prima si credeva, non debba essere ritenuta responsabile della comparsa della tubercolosi in polmoni, già colpiti da una polmonite a focolaio, la tubercolosi primitiva delle glandole peribronchiali.

Nello stesso anno 1901 Valagussa pubblicava tre casi di bronchiettasia in bambini, occorsi nella Clinica pediatrica della regia Università di Roma, e sezionati da me per la scuola di anatomia patologica.

Già da qualche anno il prof. Marchiafava, nel corso di anatomia patologica dimostrativa, richiamava l'attenzione sulla comparsa frequente di bronchiettasie acute diffuse nella bronco-polmonite morbillosa, illustrandone i caratteri anatomici e le particolarità istologiche.

Riassumo, per l'inreresse speciale che ha riguardo all'argomento di cui intendo occuparmi, uno dei tre casi pubblicati dal Valagussa.

In questo caso si trattava di una bambina di 5 anni, senza alcun dato importante nell'anamnesi remota. All'età di 1 anno ebbe il morbillo, cui seguì una broncopolmonite, della quale sembra guarisse. Però in ogni inverno successivo veniva colpita da affezioni polmonari a tipo bronco-pneumonico.

Nel dicembre del 1898 fu assalita da febbre e da tosse ostinata, accompagnata da gastro-enterite, che si protrasse fino al 15 febbraio 1899, data del suo ingresso nella clinica.

La tosse, malgrado tutte le cure, continuò con abbondante espettorato, denso, poco aereato, muco-purulento; la febbre aveva il tipo intermittente, e la bambina appariva notevolmente dimagrata e anemica.

All'esame obbiettivo si notavano zone di ipofonesi in ambedue i polmoni con soffio bronchiale, in alcuni punti a carattere anforico, accompagnato da rantoli umidi risonanti; il cuore destro debordava di mezzo centimentro dal margine sternale, e si aveva rinforzo del secondo tono sulla polmonale; vi era tumore di milza, e micropoliadenia diffusa specialmente alle regioni ascellari e inguinali. L'esame degli sputi non si potè fare, e la diagnosi clinica fatta in questa prima degenza dell'ammalata fu di tubercolosi dei polmoni e delle glandole linfatiche.

Nel gennaio del 1901 la bambina fu di nuovo ammessa in clinica, presentando tutti i segni dello scompenso cardiaco: era cianotica, intensamente dispnoica, con edemi a carico sia degli arti superiori, che degli inferiori.

Le condizioni dell'apparecchio respiratorio non erano diverse da quelle sopra descritte: il cuore destro debordava circa un centimetro dalla marginale destra dello sterno, i toni erano tumultuosi e il ritmo cardiaco aveva carattere fetale. Il fegato e la milza erano aumentati di volume in rapporto con la stasi generale. L'inferma aveva vomito di catarro, cianosi del volto e cianosi ungueale con ingrossamento delle falangette, edemi delle mani e dei piedi.

L'esame degli sputi ripetuto più volte diede risultati negativi riguardo al bacillo della tubercolosi. In seguito ad aggravamento delle condizioni descritte la bambina morì il 6 febbraio 1901.

L'autopsia mostrò una bronchite cronica diffusa con bronchiettasie multiple; iperplasia delle glandole linfatiche peri-bronchiali; aumento di volume del cuore con ipertrofia del ventricolo sinistro, dilatazione e ipertrofia del cuore destro, miocardio pallido. Fegato e milza da stasi. Non vi era traccia di tubercolosi.

Steffen, nella sua raccolta di osservazioni anatomo-patologiche nell'età infantile si occupa del meccanismo di produzione delle bronchettasie nei bambini, però senza particolare riguardo alle bronchiettasie, che si verificano nella polmonite morbillosa.

Lo studio delle bronchiettasie acute, consecutive al morbillo, fu ripreso recentemente da Jochmann e Moltrecht. Fra i numerosi casi di bronco-polmonite consecutiva a morbillo, studiati clinicamente e all'autopsia, gli autori insistono sopra alcune forme, che, per il loro reperto anatomico non comune, hanno speciale interesse e meritano una particolare descrizione.

Prima di occuparsi di questi reperti macro- e microscopici, che devono essere considerati come deviazioni dalla forma ordinaria della bronco-polmonite dei bambini, gli autori ne ricordano il tipo ordinario, che hanno avuto occasione di studiare assai spesso anche anatomicamente. Questo tipo, quale fu descritto dopo Bartels e Ziemssen, specialmente da Kromayer e più tardi da Steinhaus, è il seguente:

L'aspetto macroscopico della superficie dei polmoni è per lo più variegato.

Le parti atelettasiche di colorito blù, che si trovano a un livello più basso della superficie, si alternano con infiltrazioni bronco-pneumoniche leggermente sporgenti, bernoccolute, dure, ora di colorito rosso scuro, ora grigio giallastro, ora giallo, di grandezza differente. Talora sono infiltrati intieri lobi e specialmente i lobi inferiori.

Il margine del polmone è spesso enfisematoso, di colorito che va dal rosa fino al bianco grigiastro. Sulla pleura, laddove l'infiltrazione del polmone raggiunge la superficie, si vede per lo più un tenue velo grigio di fibrina. Numerose ecchimosi, in forma di punti rossi, della grandezza di una testa di spillo a quella di una mezza lenticchia, contribuiscono alla varietà di colori del quadro anatomico. Anche la superficie di sezione appare come marmorizzata a più colori. Le parti con infiltrazione pneumonica e diminuito contenuto d'aria, dalla grandezza di una testa di spillo a quella di una nocciuola, sporgono di poco sulla superficie, ed hanno contorni irregolari. Il loro colorito è rosso grigio o grigio giallastro; e il loro centro è spesso di colorito giallo, specialmente quando è occupato da un bronco in sezione longitudinale o trasversa. Le parti atelettasiche appaiono di colorito rosso bluastro scuro, e sono prive d'aria. Inoltre si vedono spesso nell'interno delle parti di polmone aereate e di colorito rosso cinabro, numerosi piccoli focolai miliarici che circondano i bronchioli e che corrispondono secondo Kromayer e Steinhaus a focolai infiammatorî peribronchiali particolarmente caratteristici per la polmonite morbillosa.

Il quadro microscopico studiato da Kromayer, completato e ampliato da Steinhaus, coincide con quello osservato dai due autori nella forma ordinaria della bronco-polmonite post-morbillosa. In essa, come abbiamo visto, si distingue un focolaio peribronchiale acuto e uno più cronico. Nel focolaio acuto il lume del bronchiolo appare ripieno di leucociti e in minor numero di linfociti. La parete è attraversata da un numero così grande e denso di cellule, che il tessuto connettivo non è più riconoscibile. Nel connettivo della mucosa e nel tessuto peribronchiale, Steinhaus distingue quattro specie di cellule: le cellule connettivali con nuclei bastonciniformi, leucociti, fibroblasti a grosso nucleo, e linfociti isolati. Negli alveoli circostanti al bronchiolo si trovano leucociti, emazie, epitelii desquamati e fibrina. Specialmente notevole, secondo Steinhaus, è l'aumento del tessuto interstiziale negli alveoli. Anche i due ricordati autori osservarono quasi sempre una notevole ricchezza di nuclei e un ispessimento dei setti alveolari. Trovarono il contenuto degli alveoli risultante di globuli rossi, di leucociti, di epitelii desquamati e di fibrina specialmente abbondante in massima vicinanza del bronchiolo. Nei focolai più cronici, che corrispondono ai nodulini miliarici del parenchima aereato, si vede nel mezzo un bronchiolo con epitelio conservato e con una sottomucosa poco ricca di cellule. All'esterno del tessuto peribronchiale, domina una grande ricchezza di elementi che sono per lo più linfociti fibroblasti e cellule connettivali. I setti degli alveoli sono ispessiti e ricchi di cellule, ma nell'interno degli alveoli stessi non si trova essudato.

Da questo, che rappresenta il tipo ordinario, deviano alcuni casi osservati dai due autori:

Caso I. — Si trattava di un bambino di due anni e mezzo, ammalato, in seguito a morbillo, di bronco-polmonite e di tosse convulsa, con decorso di circa quattro settimane. All'autopsia i polmoni non presentavano alla superficie deviazioni dal tipo marmorizzato a più colori della polmonite morbillosa. Sulla pleura si trovavano emorragie e un velo di fibrina. La massima parte del lobo superiore era infiltrata e dura. La pleura del lobo inferiore sinistro era intorbidata e ricoperta da fiocchi di fibrina grigio-biancastri. Il contenuto in aria era quasi del tutto scomparso. Sulla superficie di sezione quasi tutti i bronchi presi nel taglio erano molto dilatati fino alla periferia. Le pareti bronchiali erano in parte corrose. L'immediata vicinanza di tali lumi beanti era formata da parti infiltrate grigio-biancastre che circondavano la parete bronchiale e confluivano con focolai peribronchiali analoghi vicini. Fra tali parti bronchiettasiche e peribronchitiche, si vedevano altre porzioni polmonari di colorito roseo chiaro, con normale contenuto d'aria, e infine alcune poche parti atelettasiche, prive d'aria, di colorito bluastro; laddove i bronchi erano colpiti dal taglio longitudinalmente, si vedeva che la dilatazione si diffondeva ad ampi tratti di essi. Alterazioni analoghe si vedevano nelle altre parti dei polmoni.

Caso II. — Era un bambino di 2 anni e mezzo, che aveva sofferto di morbillo e di fatti broncopneumonici a carico del polmone destro, i quali si erano diffusi al sinistro, e in 21 giorni avevano determinato la morte. La temperatura era di 38°-40° C. Anche in questo caso erano dilatati quasi tutti i bronchi ed erano circondati da parti di tessuto infiltrato grigio-biancastro.

Caso III. — Si trattava di un bambino di 4 anni e mezzo, alquanto rachitico, che, a detta della madre, era ammalato da circa 14 giorni di tosse convulsa. Dopo quattro settimane morì. Alla sezione, i polmoni presentavano quasi lo stesso aspetto del I e del II caso.

L'esame microscopico dimostrò che le dilatazioni bronchiali dipendevano da gravi alterazioni delle pareti.

I reperti microscopici dei tre casi studiati differivano dalle alterazioni ordinarie della broncopolmonite dei bambini, per la presenza di bronchiettasie multiple e per la notevole formazione di fibrina nell' interno della parete bronchiale. Che accidentalmente i singoli bronchi si dilatassero nel corso della polmonite morbillosa era noto, ma una tale formazione di bronchiettasie multiple fu, secondo Jochmann e Moltrecht, solo di rado osservata. Nella letteratura, che i due autori hanno potuto raccogliere, hanno trovato osservazioni analoghe solo in Hart, che ne descrisse alcuni casi, ricordandone anche uno di Th. Fischer, il quale, in un bambino morto di broncopolmonite, trovò nel polmone destro dovunque un tessuto ispessito, perforato da numerose piccole cavità, corrispondenti ai bronchi dilatati. Però mancava in questo caso la descrizione delle alterazioni microscopiche.

I casi di Hart diversificano sotto molti rapporti da quelli dei due citati autori e sopratutto perchè egli non parla dell'abnorme secrezione di fibrina nella parete bronchiale che, nel caso degli autori, sembra determinare l'aspetto caratteristico del quadro macroscopico, dando essa luogo alle rilevatezze grigio-biancastre, descritte all' intorno delle bronchiettasie.

La formazione delle bronchiettasie, corrispondentemente ai reperti microscopici descritti, avviene, secondo Jochmann e Moltrecht, nel modo seguente: l' infiammazione fibrino-purulenta, localizzata anzitutto alla mucosa dei bronchi, ha determinato alterazione e caduta dell' epitelio, e infine l' infiltrazione infiammatoria e la perfofazione delle pareti bronchiali. Dopochè anche gli elementi muscolari e l'anello elastico del bronco è stato colpito e in parte distrutto, le pareti del bronco sono divenute più molli e cedevoli, e hanno perduto la loro contrattilità ed elasticità. Tutti i tre bambini, osservati dagli autori, avevano a lungo e fortemente tossito. Ad aumentare le dilatazioni, doveva avere contribuito anche il secreto stagnante. Si aveva a che fare colle cosidette bronchiettasie atrofiche che, secondo Ziegler, si presentano come conseguenza di affezioni infiammatorie di lunga durata, poichè la parete bronchiale soffre, a scapito della sua forza di resistenza, e si dilata sotto la pressione dell'aria.

Particolare interesse ha, secondo gli autori, la formazione di fibrina nello spessore della parete bronchiale. Prima di loro la formazione di fibrina nei bronchi era stata osservata: in primo luogo in casi di difterite delle fauci e della trachea, nei quali le membrane si estendevano fino alla biforcazione dei bronchi, il che significa soltanto una diffusione straordinariamente estesa del processo morboso; in secondo luogo, in quella speciale malattia indicata come croup bronchiale o bronchite fibrinosa cronica, processo cronico relativamente benigno, nel quale sono emessi coll'espettorato i getti dei bronchi, in forma di masse tenui bianche, ramificate come alberi.

E' ancora viva la questione, se questi siano costituiti da vera fibrina. In terzo luogo la formazione di fibrina nei bronchi era stata osservata nello stadio iniziale della *bronchiolitis fibrosa obliterans*, nella quale l'essudato infiammatorio acuto dei piccoli bronchi, con forte desquamazione epiteliale e abbondante fibrina, non viene espettorato nè riassorbito, ma si organizza per opera di connettivo, che sorge dalla parete bronchiale denudata dall'epitelio.

L'essudazione di fibrina nei casi dei due autori ha un posto a parte, perchè la fibrina si deposita meno nel lume bronchiale, e invece abbondantemente nello spes-

sore della parete bronchiale. Non si va nè alla formazione di membrane espettorabili, nè all'organizzazione della fibrina essudata, per opera di un tessuto di granulazioni, come nei casi di *bronchiolitis fibrosa obliterans*.

Nello scorso anno ho avuto anch'io occasione di studiare, nella Scuola di anatomia patologica dimostrativa, accanto a parecchi casi della forma ordinaria della broncopolmonite morbillosa, due casi tipici della forma speciale accompagnata da bronchiettasie multiple.

Caso I. — Trattavasi di un bambino, T..... F....., di anni 2 e mesi 7, proveniente dal padiglione dell'isolamento al Policlinico, il quale aveva sofferto di morbillo un mese almeno prima del suo ingresso all'ospedale, dove fu ricoverato in condizioni gravissime. Presentava un aspetto cachettico, polso frequentissimo, cianosi, occhi languidi, ecc. L'esame obbiettivo dei polmoni fece notare una riduzione di suono specialmente a sinistra, con rantoli umidi diffusi a tutto l'ambito polmonare.

Il quadro clinico fece pensare alla tubercolosi polmonare. Una puntura esplorativa, praticata in corrispondenza del 7° spazio intercostale sinistro, diede esito a circa 2 cmc. di pus giallo denso; una seconda puntura diede esito negativo. Durante la degenza i sintomi descritti non subirono alcun sensibile mutamento. La curva termica presentava un andamento intermittente, a carattere suppurativo.

L'infermo aveva diarrea profusa, e la morte avvenne coi segni di esaurimento progressivo. dopo 8 giorni di degenza.

Il reperto anatomico fu di broncopolmonite bilaterale con bronchiettasie multiple, bronchite e accumulo di secreto purulento denso nei bronchi, tumore acuto di milza e adenite meseraica. Nessuna lesione di natura tubercolare.

Caso II. — Si trattava di un altro bambino, R..... L....., di anni 3, entrato nell'ospedale il giorno 19 e morto il 24 marzo 1906.

Il bambino era ammalato da 4 giorni, e la malattia era iniziata con febbre e tosse, alle quali, dopo un giorno, si era aggiunta una tipica eruzione morbillosa.

All'ingresso nell'ospedale il bambino aveva febbre alta, si mostrava agitato, dispnoico, con tosse forte ed insistente. L'esame obbiettivo rivelava un'eruzione morbillosa pallida, ipofonesi alla base del torace sinistro, e rantoli diffusi a tutto l'ambito polmonare. Si ebbe febbre con andamento continuo, durante tutta la degenza, tra i 38° e i 40°. La morte avvenne col quadro di un'infezione grave, e della paralisi cardiaca. Il reperto anatomo-patologico fu di broncopolmonite acuta bilaterale con bronchiettasie acute multiple, tubercolosi cronica di una glandola peribronchiale a destra, che presentava un rammollimento caseoso centrale con eruzione di tubercoli miliarici alla periferia. La milza presentava i caratteri del tumore acuto infettivo.

Come il reperto macroscopico, così il quadro microscopico del caso primitivo, pubblicato dal Valagussa, e di questi due ultimi casi, coincide perfettamente con quelli descritti da Kromayer, Steinhaus e da Jochmann e Moltrecht, per quello che riguarda la broncopolmonite morbillosa; e a quelli descritti da Fischer, Hart e dai due ultimi autori ricordati, per quello che riguarda le bronchiettasie, le quali rappresentano un avvenimento, se non raro, certamente non comune nel corso della broncopolmonite morbillosa.

Porzioni varie di polmoni dei nostri casi vennero fissati con vari fissatori (formolo, sublimato, alcool assoluto), inclusi in paraffina, sezionati al microtomo, e colorati con ematossilina ed eosina, e coi metodi speciali di Weigert e di van Gieson per la colorazione della fibrina, in fibre elastiche e delle fibre connettivali. In tutti i casi tutte le sezioni dell'albero bronchiale apparivano alterate, ma in grado diverso. In alcuni bronchi si avevano soltanto alterazioni di grado lieve: l'epitelio

cilindrico della mucosa appariva in massima parte conservato, con una modica infiltrazione leucocitaria, e in alcune parti appariva desquamato e libero, assieme all'essudato, nell'interno della cavità bronchiale. Alcuni di questi bronchi meno alterati, che all'infuori dell'epitelio e del tessuto connettivo sottomucoso leggermente infiltrato, lasciavano riconoscere come normali tutte le strutture delle loro pareti, presentavano già dilatazioni parziali, in corrispondenza delle quali l'epitelio, ancora conservato della mucosa, si presentava schiacciato ed appiattito, quasi come un endotelio.

Altri bronchi con lesioni di grado medio, presentavano alterazioni regressive e distruzione quasi completa di tutta la mucosa, fino alla muscolatura liscia, i cui fascetti apparivano interrotti dalla ricca infiltrazione cellulare infiammatoria e da un essudato fibrinoso, il quale ultimo si trovava anche nell'interno degli alveoli polmonari circostanti, unito spesso a sangue. Come i fascetti della muscolare, così le fibre elastiche apparivano rarefatte e più o meno alterate nel loro aspetto istologico e spesso frammentate. I bronchi colle alterazioni più gravi erano appena riconoscibili per il loro lume, essendo alterate e distrutte dal processo infiammatorio tutte le strutture delle loro pareti. Solo appariva ancora conservata qualche rara fibra elastica più o meno alterata. Tutto il resto era coinvolto e distrutto dall'essudato fibrino-purulento e in istato di necrosi più o meno avanzata. Il lume di questi bronchi, così profondamente alterati, era occupato da un essudato fibrino-purulento che, come nelle sezioni bronchiali meno alterate, si diffondeva anche negli alveoli circostanti fino a breve distanza dal bronco, mentre le sezioni più lontane di parenchima polmonale lasciavano riconoscere i caratteri di una polmonite catarrale desquamativa. Tanto all'intorno dei bronchi meno alterati, come intorno a quelli che presentavano alterazioni di grado medio e gravissimo, colpiva una rilevante dilatazione dei vasi peribronchiali, che si vedevano circondare, a guisa di corona, le sezioni trasverse dei bronchi.

L'esame istologico e batteriologico dell'essudato bronchiale e delle sezioni dei polmoni riuscì, nei tre casi ricordati, assolutamente negativo riguardo alla tubercolosi.

A questi tre casi di osservazione personale, e ai casi precedentemente riferiti di altri autori, della forma speciale di broncopolmonite morbillosa con bronchiettasie multiple, faccio ora seguire alcune storie cliniche, e alcuni reperti anatomopatologici di bronchiettasie croniche diffuse nell'adulto.

Caso I. — S..... V..... di anni 16, nubile. Ha i genitori sani e viventi, tre sorelle godono di buona salute; è ricoverata nell'ospedale di Santo Spirito. All'età di 4 anni l'inferma ammalò di morbillo, che ebbe un decorso piuttosto grave, essendo complicato con fatti polmonari. Da quell'epoca, fino all'ingresso nell'ospedale, l'inferma ha quasi sempre sofferto di tosse più o meno stizzosa. Oltre il morbillo, l'inferma non soffrì di altra malattia degna di nota, all'infuori di un ascesso della guancia, all'età di 5 anni, e di un'affezione polmonare acuta, non bene precisabile, all'età di 14 anni. Nel novembre del 1892, l'inferma fu colpita da febbre accompagnata da dolori reumatoidi, da esacerbazione della tosse, con aumento dell'espettorato, e da leggere emottisi ripetute.

In questo stato l'inferma fu accolta nell'ospedale di San Giovanni, dove, dopo pochi giorni di cura, cadde la febbre, persistendo i sintomi a carico dell'apparecchio respiratorio.

Il 1° aprile del 1893 l'inferma fu trasferita nella clinica medica. L'esame obbiettivo diede il seguente risultato: conformazione a clava delle falangette delle dita della mano, masse muscolari e pannicolo adiposo scarsi, cute pallida, con tendenza

alla cianosi, più spiccata sui pomelli delle guancie, sulla fronte, sui padiglioni delle orecchie e un po' meno sulle estremità. Le mucose visibili di colorito rosso pallido, anch'esse con tendenza alla cianosi. L'esame obbiettivo del torace faceva rilevare la metà destra anteriore alquanto più sporgente della sinistra. Gli spazi intercostali erano ampi, e verso la base del torace presentavano rientramento inspiratorio, accompagnato da un leggero rumore udibile anche ad una certa distanza. La percussione dei polmoni dava a sinistra una risonanza normale, mentre a destra, dalla spina della scapola in giù, si aveva riduzione di suono fino all'ottusità completa. L'ascoltazione su questa zona di riduzione e di ottusità, faceva rilevare la presenza di soffio bronchiale inspiratorio ed espiratorio, accompagnato da numerosi rantoli umidi di media grandezza e gorgoglianti.

Nel rimanente del polmone destro e nel polmone sinistro si avvertiva soltanto un lieve soffio bronchiale, accompagnato da rantoli mediocremente risonanti. L'espettorato, molto abbondante, emesso dall'infe ma con molta tosse, sopratutto nelle prime ore del mattino, era di colorito verdognolo, di odore acuto, spesso con piccola quantità di sangue. L'esame microscopico, ripetuto molte volte, rivelò la presenza di numerosi corpuscoli di pus, cellule polmonari e cristalli di acidi grassi. Sottoposto all'ebollizione con potassa caustica, lasciò riconoscere la presenza di scarse fibre elastiche. L'esame batteriologico dimostrò la presenza di numerosi batteri di varia forma, e riuscì costantemente negativo per il bacillo della tubercolosi. L'esame obbiettivo del cuore rivelava soltanto un modico aumento di volume, e un leggero rumore di soffio a carattere dolce in primo tempo alla base. Nulla di notevole a carico degli altri organi; le orine normali. La temperatura non superò mai i 37°,2. I sintomi a carico dell'apparecchio respiratorio continuarono immutati con alternative di miglioramenti e aggravamenti per circa un anno, in capo al quale l'inferma venne a morte col quadro di una cacchessia progressiva. La diagnosi fu di bronchiettasia cronica. La famiglia negò il consenso all'autopsia.

Caso II. — B..... E.... di anni 25. Sembra che il padre sia morto di tubercolosi polmonare, la madre morì al Manicomio. All'età di 3 anni, l'inferma ammalò di morbillo, complicato con gravi fatti polmonari, e da quell'epoca l'inferma soffrì sempre di tosse con espettorato abbondante. Ogni anno, in epoche diverse, ebbe luogo una riacutizzazione dei sintomi polmonari, caratterizzata da febbre, tosse ed espettorato emorragico. Negli ultimi anni il male si è andato aggravando, e l'inferma è notevolmente dimagrata con pomelli arrossati, sudori notturni, espettorato abbondantissimo poco fetido. Il quadro clinico presentato dall'inferma era così simile a quello di una tisi tubercolare, che essa venne ricoverata nel reparto dei tubercolosi, dove morì il 25 marzo 1901.

Il reperto anatomo-patologico diede i seguenti risultati: polmonite interstiziale cronica, diffusa a tutto il polmone sinistro, che si presenta sclerosato, con numerose cavità bronchiettasiche; pleurite cronica adesiva, più grave in corrispondenza dell'apice.

Le cavità bronchiettasiche presentano un'infiammazione putrida gangrenosa, che si è diffusa anche al parenchima polmonare circostante. Nel polmone destro si trovano soltanto alcuni focolai di broncopolmonite acuta da aspirazione; dilatazione e ipertrofia notevole del ventricolo sinistro dilatato, apparecchi valvolari normali. In corrispondenza delle trabecole del ventricolo destro si notano chiazze di degenerazione grassa.

Caso III. — G..... A..... di anni 28. Fu accolto nell'ospedale in istato grave, e morì il 21 marzo 1901 dopo due soli giorni dall'ingresso. L'infermo, che era in uno stato di grave consunzione, raccontava di avere sempre sofferto di tosse con espettorato abbondante, fin dall'infanzia, in seguito ad un grave morbillo.

Il reperto anatomo-patologico diede il seguente risultato: pleurite cronica fibrosa adesiva a destra, con retrazione del polmone; il polmone sinistro aumentato di volume, invadendo il mediastino anteriore, e parte del torace destro, senza enfisema; vi era ipertrofia compensatoria. Il cuore appariva spostato in basso e verso destra. Si aveva ipertrofia del ventricolo destro, con appiattimento delle trabecole. L'endocardio parietale era ispessito. Le valvole aortiche erano normali. Sulla linea di chiusura della valvola mitrale, si trovava una serie di vegetazioni endocarditiche acute, a forma di cavol fiore. Polmonite fibrinosa lobare acuta del lobo superiore

del polmone sinistro. Vaste bronchiettasie multiple diffuse a tutto il polmone, ma specialmente alla parte inferiore del lobo inferiore, che appariva trasformato in un sistema di caverne comunicanti tra loro, divise da setti intermediari e rivestite da mucosa più o meno alterata, che si continuava direttamente colla mucosa dei bronchi. Degenerazione amiloide del fegato, della milza e dei reni.

Oltre questi tre casi, nei quali la storia clinica e il reperto anatomico dimostrarono con sicurezza trattarsi di una forma di bronchiettasia cronica diffusa, che nei casi più gravi meritava veramente il nome di tisi-bronchiettasica, tanto da indurre in errore, nell'esame obbiettivo, osservatori sperimentati, facendo ricoverare gl'infermi nei reparti dei tubercolosi, ho avuto occasione di osservare clinicamente altri ammalati d'età adulta, che presentavano la stessa sintomatologia.

Si trattava cioè d'individui, i quali fino dall'infanzia soffrivano di tosse e presentavano obbiettivamente il quadro della bronchiettasia cronica diffusa. Di questi casi non riferisco per esteso le storie, perchè non rigorosamente documentate, pur avendo la presunzione che si tratti di casi perfettamente analoghi. Ricordo solo che alcuni di essi, ammalati della campagna, davano, assai opportunamente, all'affezione, da cui erano colpiti, il nome di BRONCHITE NATIVA, in relazione col fatto dell'essersi l'affezione stessa manifestata fin dalla loro infanzia. Anche nei tre casi, da me riferiti in modo esteso, la malattia aveva avuto inizio nell'età infantile, e precisamente, come risulta dall'anamnesi, in seguito ad un morbillo grave a carico dell'apparecchio respiratorio.

La constatazione di questo fatto richiama alla mente la forma bronchiettasica della bronco-polmonite morbillosa.

Senza addentrarmi nel meccanismo di produzione delle dilatazioni bronchiali acute in questa forma morbosa, intendo solo di stabilire con questa mia nota il nesso etiologico e patogenetico fra la forma bronchiettasica acuta morbillosa dei bambini da una parte, e certe forme di bronchiettasia cronica e di tisi bronchiettasica degli adulti dall'altra.

Risulta infatti dai dati clinici e anatomo-patologici da me riferiti che in alcuni bambini, sopravvissuti alla forma bronchiettasica della broncopolmonite morbillosa, stabilitasi una bronchite cronica, capace di determinare la persistenza e l'aggravamento di quelle condizioni, che tutti gli autori sono d'accordo nel considerare come cause di bronchiettasia, cioè la tosse forte, il ristagnare del secreto abbondante, la diminuita resistenza delle pareti bronchiali, si può gradatamente svolgere col crescere degli anni il quadro clinico e il reperto anatomo-patologico della bronchiettasia cronica degli adulti; e, laddove entrino secondariamente in giuoco processi infettivi e ulcerativi, il quadro della tisi bronchiettasica.

BIBLIOGRAFIA.

F. VALAGUSSA. — *Tre casi di bronchiettasie in bambini*, Il Policlinico, sez. prat., 1901.

F. STEINHAUS. — *Histologische Untersuchungen über die Masernpneumonie*. Ziegler's Beitr. Bd. XXIX, 1901.

A. STEFFEN. — *Zur Pathologischen Anatomie des kindlichen Alters*. Wiesbaden, 1901.

G. JOCHMANN und MOLTRECHT. — *Ueber seltenere Erkrankungsformen der Bronchien nach Masern und Keuchhusten (Fibrinbildung in der Bronchialwand, multiple Bronchiektasien)*. Ziegler's Beitr., Bd. XXXVI, 1905.

II

POLICLINICO UMBERTO I - VI PADIGLIONE
diretto dal prof. V. ASCOLI

Diplococcemia

per il dott. VINCENZO FRAGÀLE.

La presenza del diplococco nel sangue ha dato occasione a molte ricerche. E' superfluo voler riassumere tutte le diverse conclusioni alle quali sono venuti i varii autori, perchè esse trovansi ampliamente citate nei più recenti trattati di patologia. Solo credo opportuno di riassumere brevemente le idee di alcuni sperimentatori italiani e stranieri, i quali, al contrario di tanti e tanti che, pur studiando la questione, la hanno lasciata insoluta, sono giunti nei loro lavori a conclusioni ben chiare e recise.

Talamon già fin dal 1883 aveva affermato recisamente che il diplococco non si trova mai nel sangue dei polmonitici, salvo, in alcuni casi rarissimi, al momento dell'agonia. Fraenkel, Bozzolo, Serafini, Griffini ed altri affermano, invece, di aver trovato parecchie volte il diplococco nel sangue dei polmonitici anche qualche giorno dopo l'inizio dell'infezione. Netter, Boulay, Guarnieri, Banti, Baduel affermano di aver anch'essi trovato il diplococco circolante in varii polmonitici osservati anche poco dopo l'inizio della malattia e dicono che, se i risultati dei vari autori non sono d'accordo e costanti, lo si deve all'insufficienza della tecnica usata.

Il Sereni, nel 1896, facendo delle ricerche su 15 polmonitici, esclude la presenza del diplococco nel sangue prima del 3° o 4° giorno ed afferma che esso si trova solo nei malarici, bevitori, vecchi, cachettici, ecc.

Tizzoni e Panichi in due recentissimi loro lavori han dimostrato la presenza del germe nel sangue non solo in varie epoche del periodo febbrile, ma anche molti giorni dopo la crisi. Il Righi, poi, continuando gli studi da lui già intrapresi sul medesimo argomento, dimostrò la presenza del microrganismo quasi costantemente nel sangue, feci ed urine d'individui morti per meningite diplococcica non solo, ma anche in qualche caso finito con la guarigione.

Per poter dare il mio piccolo contributo alla questione che è ancora *sub iudice*, ho voluto fare alcune ricerche sistematiche per scoprire la presenza del diplococco sia nel sangue, sia nelle urine di 50 polmonitici, che ho costantemente studiati ogni giorno, non solo durante il periodo febbrile, ma anche parecchi giorni dopo la crisi.

Prima di tutto mi son preoccupato di scegliere una tecnica perfezionata più che fosse possibile, per poter scoprire il diplococco circolante nel sangue anche quando esso si fosse trovato scarso. Mi pare opportuno citare i soli metodi da me usati che, confrontati con altri, mi diedero i più brillanti risultati.

1° Applicavo, seguendo i consigli del Lésieurs, 4 o 5 sanguisughe, che non avessero mai succhiato altro sangue e digiune, sul versante declive del torace, dopo aver disinfettato ben bene la cute sulla quale le applicavo. Quando si staccavano, tagliavo loro la testa con forbici sterilizzate e spremevo il corpo per far cadere nelle provette sterili della centrifuga il sangue che ne fuoriusciva; subito chiudevo con tamponcini sterilizzati le due provette e centrifugavo per mezz'ora. Col sedimento ottenuto, facevo dei preparati a secco colorati o col bleu di metilene o col violetto di genziana, dopo aver avuto cura di togliere l'eccesso di emoglobina con una leggera soluzione di acido acetico.

2° Col salasso della vena mediana raccoglievo, altre volte, sangue di polmonitico evitando, con la maggiore cura possibile, ogni inquinamento, indi immediatamente iniettavo in un coniglio o il sangue appena uscito dalla vena o il siero di esso ottenuto dopo breve centrifugazione ed aspettavo che il coniglio presentasse i segni dell'infezione per fare la ricerca del diplococco nel suo sangue e poi le relative brodocolture per saggiarne la virulenza.

3° Altre volte aspiravo da una vena del polmonitico pochi cmc. di sangue con una siringa del Tursini e con questo sangue facevo le brodocolture. Queste, alla loro volta, venivano iniettate in uno o due conigli nei quali poi facevo la solita ricerca del diplococco e saggiavo la sua virulenza deducendola dalla rapidità minore o maggiore con cui il coniglio presentava sintomi allarmanti dell'infezione e dalla rapidità con la quale avveniva la sua morte. Questi i metodi usati contemporaneamente su vari individui o successivamente ad uno ad uno sur un sol paziente, tutti, in grado minore o maggiore, si son dimostrati efficaci.

Contemporaneamente alla ricerca del diplococco nel sangue ho voluto fare anche quella nelle urine ed ho voluto mettere in rapporto il numero e la virulenza del germe circolante nel sangue con l'andamento della malattia da una parte, e dall'altra la presenza maggiore o minore di diplococchi nelle urine con la gravità dell'infezione e con la presenza di albumina nelle urine stesse.

Per scoprire i diplococchi nelle urine, non avendo avuto risultati dimostrativi con le iniezioni di esse nel coniglio, nè avendo ottenuto risultati positivi facendo varie colture, ho pensato di raccoglierle, il più asetticamente possibile, e molte volte anche in vescica, dopo aver escluso rigorosamente ogni lesione delle vie genito-urinarie, di centrifugarle sempre in provette sterili e fare col sedimento preparati colorati per cercare così di scoprire il diplococco. Il metodo, non lo nego, è un po' grossolano, però riesce sempre a

mettere in evidenza i diplococchi anche quando essi sono eliminati dal rene in quantità mediocre.

Comincio col citare i casi che credo più importanti, per passare poi a riassumere brevemente tutti gli altri.

Un uomo di 46 anni, robusto, arriva al 6° padiglione del Policlinico 18 ore dopo essere stato assalito da violenti brividi seguìti da febbre alta, dispnea intensa, dolori all'addome e tosse stizzosa. Accertato clinicamente che si trattava di una polmonite del lobo inferiore sinistro, dopo qualche ora (non più di 20 in tutto dall'inizio del male), comincio le mie ricerche con i metodi su descritti per scoprire il diplococco sia nel sangue che nelle urine. Fin dalla prima osservazione trovo il germe nel sangue in numero abbastanza scarso. Fatte le brodoculture ed inoculate in un coniglio, questo muore per diplococcemia in 24 ore. Il sangue del coniglio così infettato, iniettato in un altro coniglio non appena estratto dalla carotide con una siringa Tursini, uccide l'animale in sole 20 ore circa.

Centrifugata una parte del sangue del primo coniglio direttamente inoculato col sangue tratto dal polmonitico in questione, ed iniettata in un altro coniglio, lo uccide in 30 ore. Da ciò ho potuto arguire che il diplococco circolante nel sangue del malato era abbastanza virulento, non solo perchè esso uccideva il primo coniglio in sole 24 ore, ma ancora perchè con un sol passaggio in un solo animale esaltava la sua virulenza in modo tale da uccidere il 2° animale in 20 ore. Continuando metodicamente le mie ricerche sul malato ho potuto osservare che i diplococchi circolanti nel sangue aumentavano di giorno in giorno non solo in numero, ma anche in virulenza, che io deducevo sempre non solo dal numero delle ore sempre diminuite che intercedevano fra l'iniezione del sangue delle vene del malato al coniglio e la sua morte, ma anche dalla violenza dei sintomi dell'infezione generale nel coniglio iniettato.

La ricerca del germe nel sangue del malato, mi riuscì sempre negativa. Nel sangue il diplococco fu presente anche dopo 25 giorni dopo la crisi, però aveva assunto una forma di pseudogonococco che perdeva per riacquistare la primitiva forma capsulata e lanceolata attraverso a due o tre passaggi per le brodocolture. Del pari era diminuita molto sensibilmente la sua virulenza, perchè non riusciva ad uccidere i conigli inoculati direttamente col sangue del convalescente, ma dava solo la morte in 70 ore e più, allorchè s'iniettavano i diplococchi provenienti dal sangue del suddetto convalescente, passati attraverso tre culture in brodo.

Altro caso più degno di nota è quello di una donna di 87 anni già degente nello stesso padiglione per emiplegia. Una mattina accusa febbre, dispnea e cianosi. All'esame obiettivo si riscontra polmonite del lobo superiore sinistro. Gli sputi presentavano molti diplococchi. Eseguita la ricerca del diplococco nel sangue, lo trovai subito (12 ore dall'inizio della febbre) circo-

lante in gran numero e con virulenza esaltata tanto che il coniglio iniettato fu ucciso in 18 ore circa.

Tre giorni dopo la comparsa del germe nel sangue, lo riscontrai pure nelle urine.

Nel sangue, però, il numero e la virulenza dei germi aumentava rapidamente, mentre nelle urine si manteneva scarsissimo. Il caso ebbe esito letale e durante il periodo preagonico si trovò che il numero era enormemente aumentato e la virulenza del diplococco era grandissima. All'esame necroscopico oltre che nelle lesioni polmonari, il diplococco erasi vastamente moltiplicato anche nella milza.

Un altro uomo (6° padiglione) accusava febbre alta da due giorni, iniziatasi con violento dolore alla base del torace destro e brivido intenso. All'ispezione, oltre ad una forte dispnea, presentava cianosi discreta del volto, pomelli delle gote arrossati, occhi lucenti. Gli espettorati erano un po' sanguinolenti e contenevano scarsi diplococchi, che, però, erano molto virulenti, perchè, iniettati in un coniglio, lo uccisero in 15 ore appena. All'esame fisico il malato non presentava sintomi di polmonite. Esaminato il sangue col solito metodo, al 3° giorno di malattia, si trovarono scarsi diplococchi, ma abbastanza virulenti, perchè uccisero il coniglio in 24 ore. E' da notare che mentre il numero dei germi circolanti nel sangue aumentava, ne scemava invece la virulenza.

Nelle urine essi si trovarono a partire dal 5° giorno di malattia e a mano a mano che il loro numero aumentava nelle urine, diminuiva nel sangue. La febbre cadde al 7° giorno, ma l'eliminazione dei diplococchi per le urine si ebbe fino al 12° giorno, mentre nel sangue si trovarono scarsi e solo dopo ripetute prove anche nel 25° giorno di apiressia. La forma era la capsulata e lanceolata e la virulenza minima, perchè i conigli non morivano. Molto importante in questo caso è che mai, con i ripetuti e più accurati esami fisici, si riuscì a mettere in evidenza la benchè minima lesione polmonare, mentre, come ho detto più su, si trovarono indubbiamente diplococchi nelle urine e nel sangue.

Un ultimo caso importante è quello di un uomo di 53 anni entrato nell'ospedale il 24 aprile 1905 al 4° giorno di malattia. Costui precedentemente (circa un mese prima) avea sofferto una polmonite della quale era guarito, ma non perfettamente.

Pochi giorni prima dell'ingresso all'ospedale, era caduto battendo il fianco destro contro una panca. Qualche ora dopo il trauma, fu assalito da intenso brivido cui seguì febbre alta, dispnea fortissima, cianosi del volto ed espettorato rugginoso. All'ingresso all'ospedale presentava, oltre ai sintomi su descritti, numerosi focolai pneumonici in tutti e due i polmoni, ma più estesi e più numerosi a destra ove avea ricevuto il trauma, lato rimasto immune dalla polmonite sofferta un mese prima. Nel sangue fin dal primo giorno di

degenza all'ospedale (4° di malattia) vi erano numerosissimi diplococchi. Iniettando 10 cmc. di sangue aspirato dalla vena mediana ad un coniglio, questo muore dopo 12 ore, cosa che sta ad attestare la gran virulenza del germe. Nello stesso giorno furono trovati anche diplococchi nelle urine che avevano scarsa quantità d'albumina. Le ulteriori ricerche dimostrarono sempre una gran moltiplicazione dei diplococchi che presentavano gran virulenza; infatti i conigli iniettati col sangue del malato non vivevano mai più di 12 o 14 ore. Il caso ebbe esito letale, e poco prima della morte nel sangue vi era un immenso numero di diplococchi, mentre nelle urine si mantenne sempre scarso. All'autopsia, oltre alle numerose lesioni polmonari, si riscontrò milza molle, tumefatta, stasica e contenente diplococchi dei quali, fatte le brodoculture, si ebbe a costatare la virulenza, perchè uccisero il coniglio iniettato in 22 ore. L'inizio di questo caso potrebbe spiegarsi con la permanenza dei diplococchi nell'organismo dopo la prima polmonite avveratasi un mese avanti. Forse bastò il trauma riportato dal malato al fianco destro, perchè i diplococchi rimasti latenti per circa un mese, si moltiplicassero rapidamente e rapidamente esaltassero la loro virulenza in modo da uccidere un uomo che già era stato reso meno resistente dalla medesima infezione avuta un mese prima.

In una donna rimasta degente nel medesimo padiglione per 15 giorni, cominciai a trovare i diplococchi, poco virulenti e poco numerosi nel sangue già fin dal terzo giorno di malattia. Il caso ebbe esito fausto, però, 36 giorni dopo la crisi, riscontrai diplococchi che avevano assunta la forma di pseudo-gonococchi. Con ripetute culture e passaggi nel coniglio riuscii ad ottenere, non solo che i diplococchi riprendessero la primitiva forma capsulata e lanceolata, ma che anche acquistassero in virulenza; infatti, dopo 5 passaggi nel sangue dei conigli inoculati sempre col sangue dell'animale iniettato precedentemente, riuscii ad aver la morte del coniglio in 24 ore. Nelle urine non trovai mai germi.

La paziente uscì completamente guarita, però solo dopo 6 giorni, ritornò all'ospedale con febbre alta, cianosi intensa ed espettorati sanguinolenti. Allo esame del torace non fu possibile riscontrare nessuna lesione polmonare. Ricercato il diplococco nel sangue, lo si trovò dopo 36 ore dall'inizio della febbre in numero grandissimo e con virulenza esaltata che progredì sempre, tanto che dopo 3 giorni la paziente morì. Non fu possibile trovare nelle urine il germe, sebbene esse contenessero discreta quantità di albumina. Poco prima della morte il sangue della paziente presentava moltissimi diplococchi e così virulenti che uccisero il coniglio iniettato in sole 14 ore. All'autopsia, nessuna lesione polmonare dimostrabile macroscopicamente, mentre la milza era tumida, spappolabile e conteneva discreto numero di diplococchi dimostrati con i preparati a secco. E' indubbio che in questo caso si tratti di diplococcemia dovuta all'esaltata virulenza dei germi. Già ho detto che i diplococchi furono

ritrovati in numero scarso, poco virulenti e degenerati nella forma, 36 giorni dopo la crisi. Bastò che la malata si bagnasse lavando in fontana, perchè i diplococchi, già latenti nel sangue, si moltiplicassero straordinariamente e riacquistassero la virulenza che, agendo su una donna già vecchia e già resa meno resistente dalla prima polmonite, portò la paziente a morte.

Un uomo di 54 anni, di professione fornaio, fu accolto nel 6° padiglione, perchè affetto da 4 giorni da febbre alta, continua, tosse, dispnea, sputi sanguinolenti. All'esame fisico lo si riscontra affetto da polmonite del lobo superiore destro.

Le osservazioni quotidiane del sangue dànno presenza di discreta quantità di diplococchi nel sangue che, iniettato nei conigli, li uccide in media in periodi di 24-28 ore. La febbre cade al 9° giorno, però permangono sempre nel sangue diplococchi circolanti; nelle urine non si trovano mai. Dopo circa 10 giorni di apiressia si riaccende febbre serotina che comincia con pochi decimi di elevazione per finire abbastanza alta; la febbre si presenta quasi regolarmente a giorni alterni; diligenti e ripetuti esami e tutte le cure intraprese escludono ogni altra infezione o lesione. Il sangue esaminato costantemente rivela presenza di diplococchi che han perduto la forma capsulata e lanceolata ed hanno assunto la forma quasi come di gonococchi. Tali germi dopo 2 o 3 passaggi nel coniglio e nelle brodo-culture acquistano la caratteristica forma dei diplococchi, però sono sempre scarsi e poco virulenti. In questo periodo compare scarsa eliminazione di diplococchi, simili a quelli contenuti nel sangue, nelle urine, però in numero scarso. Ad onta di ogni cura la febbre mantiene il suo tipo per 20 giorni e poi scompare da sola. I diplococchi si osservano, però, ancora diminuiti di molto di numero e di virulenza per 7 giorni dopo l'apiressia. E' facile, dopo questo reperto, spiegare il riaccendersi della febbre dopo la crisi e senza nessuna causa manifesta: io credo che dipenda da una nuova esaltata virulenza dei pochi diplococchi rimasti ancora in circolo dopo la risoluzione del processo pneumonico. Si deve alla scarsità di numero e di virulenza di questi diplococchi ancora circolanti, se il caso non ha avuto l'esito infausto che ebbe questo che segue.

Un uomo di 47 anni, abbastanza robusto, forte bevitore, è accolto nel medesimo padiglione con febbre lieve, continua, tosse ed espettorato sanguigno. All'esame fisico si riscontrarono i segni di una polmonite in risoluzione del lobo inferiore del polmone sinistro. Il malato, oltre a questi sintomi, presentava lieve febbre, come fu detto. Dopo parecchi giorni, e propriamente nel 18° di malattia, cessa la febbre ed il processo è completamente risoluto. Fin dal suo primo giorno di ingresso nel padiglione, il paziente presenta diplococchi abbondanti nel sangue, ma scarsamente virulenti, perchè uccidono il coniglio in 56 ore. Nelle urine i germi non si trovarono mai, mentre nel sangue erano sempre presenti anche durante l'apiressia, però avean perduto

la loro forma caratteristica per assumere quella di pseudogonococchi che, alla lor volta, perdono per riacquistare quella capsulata e lanceolata attraverso cinque passaggi in brodoculture. Dopo 10 giorni di completa apiressia, e quando il processo era risoluto, il malato viene assalito da forte brivido cui segue febbre alta che cessa dopo 18 ore quasi, con abbondante sudore. La febbre in seguito si presenta a giorni alterni, però non s'inizia più con brividi, nè cessa più con sudore. Un rigoroso esame ematologico e le cure adatte tentate parecchie volte, escludono ogni altra infezione o lesione cui possa attribuirsi il nuovo riaccendersi della febbre. Durante questo periodo si trova aumentato il numero dei diplococchi nel sangue, ed aumentata la loro virulenza; la loro forma è sempre la medesima. Tale stato di cose, durante il quale e numero e virulenza dei diplococchi nel sangue progredisce rapidamente, dura circa quindici giorni e finisce con la morte del paziente. E' da notare che non si è mai avuta eliminazione di diplococchi per il rene. All'autopsia si trovano tutti gli organi normali, ad eccezione della milza che è ingrossata, molle, spappolabile, nerastra e gremita di veri e propri diplococchi. E' questo, come si vede, un caso di diplococcemia avveratasi dopo la risoluzione delle lesioni polmonari: forse i diplococchi degenerati nella forma, ma non nella virulenza, son rimasti latenti ed annidati in qualche organo per molti giorni durante i quali, per cause ignote, hanno esaltata la loro virulenza dando poi così la febbre, diplococcemia e morte del paziente.

Questi i casi, che a me sembrano di speciale importanza, sia per il reperto ematologioo, sia per il loro strano andamento, degli altri che non presentano alcuna importanza, farò un breve riassunto.

B... A..., di anni 32, fornaciaio. (Sala S. Carlo, n. 87). Polmonite lobo superiore destro. Malato da 4 giorni.

All'esame del sangue, assenza di diplococchi fino al 7° giorno; si trovano poi ma scarsi e poco virulenti fino al 15° giorno dopo la crisi; mai nelle urine.

G... D... di anni 52, calzolaio. (Padiglione VI, n. 22). Malato da 6 giorni. All'esame fisico: polmonite del lobo inferiore sinistro.

L'esame del sangue dà presenza di numerosi diplococchi che uccidono i conigli iniettati in 30-32 ore. Permangono, ma diminuiti, di numero e virulenza fino al 15° giorno dopo la crisi. Mai nelle urine.

R... G..., di anni 62, meccanico. (Padiglione VII, n. 27). Malato da 3 giorni. All'esame fisico: polmonite base sinistra.

All'esame del sangue: moltissimi diplococchi che uccidono il coniglio in 18 ore. Permangono meno numerosi ed attenuati 36 giorni dopo la crisi. Nelle urine si trovano dal 7° al 12° giorno di malattia.

P... G..., di anni 16, meccanico. (Padiglione VII, n. 3). Malato da 4 giorni. All'esame fisico: polmonite lobo inferiore sinistro.

L'esame del sangue dà sempre assenza di diplococchi, così quello delle urine.

S... V..., di anni 31, manovale. (Padiglione VII, n. 13) Malato da 4 giorni. All'esame obiettivo: polmonite lobo inferiore e medio destro.

All'esame del sangue: diplococchi scarsi, ma molto virulenti; uccidono il coniglio in 14 ore. Si trovano in scarso numero dopo 25 giorni dalla crisi. Nelle urine mai.

T... R..., di anni 23, manovale. (Sala San Carlo, n. 15 car.). Malato da 3 giorni. All'esame fisico: polmonite lobo inferiore sinistro.

Nel sangue: assenza di diplococchi durante il periodo febbrile; si trovano scarsi ed attenuati al 5° giorno di apiressia e permangono fino al 20°. Mai nelle urine.

C... L..., di anni 48, bracciante. Malarico più volte. Malato da 3 giorni nel IV Padiglione, n. 20, con polmonite di tutto il polmone destro.

L'esame del sangue dà sempre moltissimi e virulentissimi diplococchi che uccidono il coniglio in 14 ore. Nelle urine, scarsi solo al 7° ed 8° giorno. Il malato muore al 9° giorno e nel periodo preagonico è enormemente aumentato il numero dei germi nel sangue.

P... A... (Padiglione VI, n. 29). Malato da 5 giorni con polmonite lobo superiore destro.

Nel sangue: numerosi diplococchi, poco virulenti; il coniglio muore in 32 ore. Nelle urine sempre scarsi. I diplococchi si trovano ancora 11 giorni dopo la crisi.

G... E..., di anni 55. (Padiglione V, n. 3). Malato da 5 giorni con polmonite lobo medio destro.

All'esame del sangue: sempre assenza di diplococchi, così nell'orina.

C... R..., di anni 67, manovale. (Padiglione VI, n. 3) Malato da 8 giorni con polmonite base sinistra.

Nel sangue: scarsi diplococchi e poco virulenti. Il coniglio muore in 36 ore. Nelle urine, scarsi dal 9° al 12° giorno. I diplococchi si riscontrano nel sangue al 24° giorno d'apiresssia.

C... M... (Padiglione VI, n. 1, donne). Malata da 5 giorni con polmonite lobo inferiore e medio destro.

Nel sangue: diplococchi scarsi e poco virulenti. Il coniglio muore in 40 ore. Nelle urine mai. Si ritrovano al 9° giorno di apiressia nel sangue.

S... G..., di anni 28, fruttivendolo. (Padiglione VII, n. 8). Malato da 5 giorni con polmonite base sinistra.

Nel sangue: molti diplococchi assai virulenti. Il coniglio muore in 18 ore. I germi si trovano ma meno numerosi ed attenuati fino al 38° giorno dopo la crisi. Mai nelle urine.

T... P..., fabbro, bevitore. (Padiglione VI, n. 36, uomini). Malato da due giorni di polmonite del lobo inferiore sinistro.

Nel sangue molti diplococchi virulenti (il coniglio muore in 21 ore), che aumentano di numero e virulenza fino al 5° giorno in cui l'ammalato muore. Nelle urine mai.

P... L..., di anni 66, fruttivendolo. (Padiglione VI, n. 12). Malato da 6 giorni di polmonite base sinistra.

Nel sangue scarsi diplococchi (il coniglio muore in 24 ore). Nelle urine scarsi diplococchi dal 10° al 15° giorno. Nel sangue si ritrovano, ma rarissimi fino al 34° giorno di apiressia.

U... B..., di anni 23, cuoco. (Padiglione VI, n. 6). Malato da 5 giorni con polmonite lobo superiore sinistro.

Nel sangue e nelle urine sempre assenza di diplococchi fino al 15° giorno. Questi compaiono per 4 giorni solo nel sangue.

C... M..., cuoco, bevitore. (Padiglione VI, n. 5). Malato da 3 giorni con polmonite lobo inferiore sinistro.

Nel sangue scarsi diplococchi molto virulenti (il coniglio muore in 14 ore). Permangono sempre scarsi, ma attenuati fino al 12° giorno di apiressia. Nelle urine si trovano solo dal 6° all'11° giorno di malattia.

A... C..., muratore. (Padiglione VI, n. 36). Malato da 6 giorni con polmonite lobo superiore sinistro.

Mai diplococchi nel sangue e nelle urine.

C... D..., manovale. (Padiglione VI, n. 18, uomini). Malato da 5 giorni con polmonite lobo superiore destro.

Nel sangue diplococchi scarsi e poco virulenti (il coniglio muore in 40 ore). Si trovano anche al 20° giorno d'apiressia. Nelle urine si riscontrano dal 1° al 10° giorno di apiressia.

M... M..., di anni 8. (Padiglione VI, n. 3). Malato da 6 giorni con polmonite base destra. Mai diplococchi nel sangue e nelle urine.

R... G..., di anni 16, cementista. (Padiglione VII, n. 13). Malato da 4 giorni con polmonite base sinistra.

Nel sangue mai diplococchi. Nelle urine si trovano scarsi dal 1° al 9° giorno d'apiressia.

I... S..., di anni 31. (Padiglione VII, n. 17, donne). Malata da 3 giorni con polmonite lobo superiore destro.

Nel sangue diplococchi numerosi ed abbastanza virulenti (il coniglio muore in 20 ore circa). Si ritrovano scarsi e virulenti il 10° giorno di apiressia. Nelle urine mai.

S... M..., di anni 50, calzolaio. (Padiglione VII, n. 20, uomini). Malato da 3 giorni con polmonite lobo medio destro.

Numerosi e virulentissimi diplococchi nel sangue (il coniglio muore in 12 ore). Vanno aumentando rapidamente di numero e virulenza fino all'8° giorno di malattia, epoca in cui il malato muore per meningite diplococcica dimostrata all'autopsia e microscopio. Nelle urine si trovano nel 7° ed 8° giorno.

C... V..., di anni 30, sellaio. (Sala Baglivi, n. 76 car.). Malato da due giorni con polmonite lobo superiore destro.

Nel sangue scarsi diplococchi virulentissimi (il coniglio muore in 12 ore). Si trovano ancora scarsi ed attenuati e degenerati in forma fino al 21° giorno di apiressia. Nelle urine si trovano solo dal 7° al 13° giorno di malattia.

C... S..., di anni 25, muratore. (Sala San Carlo, n. 10 car.). Malato da 4 giorni con polmonite base destra.

Dipolococchi nel sangue al 7° giorno di malattia: scarsi e poco virulenti (il coniglio muore in 42 ore). Si trovano al 9° giorno d'apiressia. Mai nelle urine.

C... F..., di anni 36, carrettiere. (Padiglione VI, n. 6). Malato da 5 giorni con polmonite lobo medio ed inferiore destro.

Nel sangue diplococchi numerosi (uccidono il coniglio in 28 ore). Si trovano ancora al 16° giorno di apiressia. Nelle urine solo dal 1° al 5° giorno d'apiressia.

I... A..., di anni 48, muratore, bevitore. (Padiglione VI, n. 13). Malato da 6 giorni con polmonite lobo superiore destro.
Nel sangue diplococchi numerosi e virulentissimi (il coniglio muore in 18 ore). Si ritrovano al 14° giorno di apiressia, poco virulenti e degenerati nella forma. Nelle urine dal 1° al 6° giorno d'apiressia.

G... B... P..., di anni 56, contadino, più volte malarico. (Padiglione VI, n. 21). Malato da 3 giorni con polmonite lobo superiore sinistro.
Nel sangue molti diplococchi virulentissimi (il coniglio muore in 11 ore). Si trovano scarsi, ma virulenti e degenerati nella forma fino il 24° giorno d'apiressia. Nelle urine dal 7° giorno di malattia al 15°.

U... A..., di anni 45, facchino, forte bevitore. (Padiglione VI, n. 4). Malato da 3 giorni con polmonite lobo inferiore sinistro.
Nel sangue molti diplococchi (uccidono il coniglio in 16 ore). Aumentano di numero e virulenza fino al 6° giorno in cui avviene la morte. Mai nelle urine.

G... A..., di anni 32, pastore. (Padiglione IV, n. 25). Malato da 5 giorni con polmonite base destra.
Nel sangue scarsi diplococchi virulentissimi (il coniglio muore in 18 ore). Si ritrovano attenuati e degenerati nella forma al 9° giorno d'apiressia. Mai nelle urine.

T... L..., di anni 45, falegname. (Padiglione V, n. 22). Malatoda 5 giorni con polmonite lobo inferiore destro.
Nel sangue mai diplococchi. Nelle urine dal 2° al 5° giorno d'apiressia.

R... F..., di anni 64. (Padiglione VI, n. 30, donne). Malata da 4 giorni con polmonite lobo superiore e medio destro.
Nel sangue diplococchi al 7° giorno di malattia, scarsi e poco virulenti, si riscontrano scarsi e degenerati al 45° giorno d'apiressia. Nelle urine mai.

M... S..., di anni 89. (Padiglione VI, n. 36, donne). Malata da 5 giorni con polmonite lobo superiore destro.
Nel sangue numerosi e virulenti diplococchi (il coniglio muore in 20 ore), che aumentano di numero e virulenza fino al 7° giorno, in cui avviene la morte. Nelle urine mai.

V... G..., di anni 30. (Padiglione VI, n. 1). Malato da 3 giorni con polmonite base sinistra.
Nel sangue moltissimi e virulentissimi diplococchi (il coniglio muore in 14 ore), che aumentano di numero e virulenza fino al 6° giorno in cui il malato muore. Mai nelle urine.

P... T..., di anni 17 manovale. (Padiglione VI, n. 4, uomini). Malato da 4 giorni con polmonite lobo superiore sinistro.
Nel sangue mai diplococchi. Nelle urine dal 2° al 6° giorno d'apiressia.

F... A..., di anni 14. (Padiglione V, n. 4, donne). Malata da 6 giorni con polmonite lobo inferiore sinistro.
Nel sangue moltissimi e virulentissimi diplococchi (il coniglio muore in 15 ore). Si ritrovano attenuati al 18° giorno di apiressia. Nelle urine scarsi dal 6° al 15° giorno di malattia (7° di apiressia).

S... P..., di anni 16, muratore. (Padiglione VI, n. 4, uomini). Malato da 3 giorni con polmonite lobo medio ed inferiore destro.
Nel sangue scarsi e poco virulenti i diplococchi. Nelle urine mai.

D'A... V..., di anni 47, fornaio. (Padiglione VI, n. 3, uomini). Malato da 5 giorni con polmonite lobo superiore destro.
Nel sangue diplococchi al 7° giorno di malattia, mai nell'apiressia. Mai nelle urine.

Z... G..., di anni 20, calzolaio. (Padiglione VI, n. 36). Malato da 5 giorni con polmonite lobo superiore destro.
Nel sangue numerosi e virulentissimi diplococchi che aumentano fino all'8° giorno, epoca in cui l'ammalato muore. Mai nelle urine.

C... D..., di anni 59, carrettiere. (Padiglione VI, n. 6, uomini). Malato da 3 giorni con polmonite base destra.
Nel sangue diplococchi scarsi e poco virulenti dal 3° al 9° giorno di malattia. Scarsi nelle urine dal 7° al 10°.

G... T..., di anni 19, muratore. (Padiglione VI, n. 27). Malato da 5 giorni con polmonite lobo inferiore sinistro.
Nel sangue numerosi, ma poco virulenti, diplococchi (il coniglio muore in 42 ore) dal 7° al 10° giorno di malattia. Nelle urine dal 9° al 12° giorno.

M... S..., di anni 36, vaccaio. (Padiglione VI, n. 25). Malato da 3 giorni con polmonite lobo superiore destro.
Nel sangue diplococchi poco virulenti (il coniglio muore in 34 ore) dal 4° al 6° giorno di malattia. Nelle urine dal 7° al 10°.

P... F..., di anni 60, fruttivendolo. (Padiglione VI, n. 13). Malato da 6 giorni con polmonite base sinistra.
Nel sangue diplococchi poco virulenti (coniglio muore in 30 ore); si ritrovano al 22° giorno d'apiressia. Nelle urine dal 7° al 12° giorno di malattia.

M... A..., di anni 32, facchino. (Padiglione VI, n. 30). Malato da 6 giorni con polmonite lobo medio destro.
Nel sangue molti e assai virulenti diplococchi (coniglio muore in 16 ore); si ritrovano scarsi, poco virulenti e degenerati nella forma al 17° giorno di apiressia. Nelle urine dal 1° al 5° giorno di apiressia.

Q... F.... (Padiglione VI, n. 5). Malato da 5 giorni con polmonite della base sinistra.
Nel sangue diplococchi poco virulenti; infatti il coniglio iniettato muore solo dopo 58 ore. I diplococchi son presenti dal 6° al 9° giorno di malattia. Nelle urine dal 4° al 9° giorno di apiressia.

Oltre alle osservazioni sperimentali, ho voluto mettere in rapporto il decorso dei sintomi della malattia col reperto ematologico ed uninario. Ho potuto, quindi, osservare che a grande eliminazione per i reni di diplococchi abbastanza virulenti, non corrisponde sempre albuminuria altrettanto notevole e alcune volte non esiste affatto. L'unico fatto accertato da me in proposito è: che se v'è eliminazione di diplococchi per il rene, si trova di

certo albumina nelle urine, che, come ho detto su, non sta di certo in rapporto nè con la virulenza, nè col numero di diplococchi eliminati.

Nessun rapporto evidente esiste tra virulenza e numero del germe e vastità maggiore o minore delle lesioni polmonari: così si osservano casi a decorso mortale con vaste lesioni nel polmone, mentre nel sangue il diplococco si è riscontrato o scarso e assai virulento o numeroso e poco virulento; viceversa ho osservato casi con insignificanti o del tutto insussistenti lesioni polmonari, i quali casi, nel sangue, presentavano numerosissimi e virulentissimi diplococchi.

Non vi è rapporto fra numero e virulenza del diplococco ed esito della malattia: infatti in alcune mie osservazioni ho trovato il diplococco circolante nel sangue in gran numero, senza osservare, durante il decorso della malattia, sintomi allarmanti e finiti tutti con guarigione; così ho anche osservato dei casi con pochi diplococchi circolanti e tutti finiti con morte.

Stretta relazione v'è fra virulenza del diplococco e gravità della malattia: bastano soli scarsi diplococchi circolanti, ma molto virulenti, perchè i sintomi che accompagnano la malattia siano allarmanti; è, del resto, indubbio che, allorquando i diplococchi son molto numerosi e virulenti, allora la prognosi è sempre infausta.

Dalle mie ricerche risulta, inoltre, che il diplococco, ad eccezione di nove casi in cui non fu mai travato, si riscontra sempre in varia quantità e con virulenza varia nel sangue dei polmonitici.

Rapporto costante è quello che passa fra periodo preagonico ed aumento straordinario del numero e virulenza dei diplococchi circolanti.

Ad eccezione di pochi casi capitati all'ospedale al terzo giorno di malattia, di altri pochissimi capitati al secondo e di due soli al primo, nei quali tutti ho potuto osservare il diplococco circolante nel sangue anche fin dalla prima osservazione, tutte le altre volte in cui ho avuto reperto microbico nel sangue, si trattava di individui nei quali l'infezione si era manifestata da 4 o 5 giorni. In soli nove casi non ho trovato mai il diplococco nel sangue.

Nelle urine il diplococco è stato trovato solo in 27 casi, e compariva soltanto scarsamente a malattia avanzata, oppure durante la crisi e solo per pochi giorni; non mi è riuscito mai di trovarlo dopo molti giorni di apiressia.

Reperto importante nelle urine è stato quello di 5 soli casi nei quali, sebbene in esse vi fosse il diplococco, pure non riuscii mai a trovarlo circolante nel sangue. Questo reperto si potrebbe spiegare o con la estrema scarsezza di germi circolanti e quindi l'impossibilità di metterli in evidenza con la tecnica usata, oppure con l'assenza temporanea dei diplococchi nel sangue solo allorquando si facevano le ricerche ematologiche. Il non aver trovato diplococchi nelle urine quasi nella metà dei casi, mentre nel sangue vi erano,

ed alcune volte anche in discreta quantità, può imputarsi o alla tecnica poco perfetta o alla mancata eliminazione per il rene.

Nei casi mortali non ho mai riscontrata eliminazione di diplococchi per le vie urinarie; assenza di diplococco vi è nelle urine anche quando esso si rinviene ancora nel sangue molto tempo dopo la crisi.

In periodi variabili da 9 a 45 giorni dopo l'apiressia, ho trovato molte volte diplococchi circolanti nel sangue, però poco virulenti e spesso degenerati nella forma. Facendo, però, successivi passaggi dei germi nelle brodoculture, essi non solo riacquistavano la virulenza, ma anche la forma lanceolata e capsulata, mentre prima avevano quella di pseudo-gonococchi. La ricerca del diplococco nel sangue dopo parecchi giorni di apiressia, è riuscita negativa in soli cinque casi, nei quali, però, era presente, in discreto numero, durante il periodo febbrile.

Fatto importante è che in tre casi nei quali, dopo un periodo più o meno lungo d'apiressia, si è avuto un nuovo riaccendersi della febbre che in due casi è finita con la morte, i diplococchi si sono ancora trovati in gran numero durante il periodo apiretico interceduto fra il primo attacco dell'infezione ed il secondo riaccendersi della febbre. I diplococchi trovati nel sangue nel periodo di apiressia fra il primo e secondo attacco pneumonico, mantenevano ancora una discreta virulenza. E' bastata una causa occasionale qualsiasi (freddo, strapazzi corporei, ecc.), perchè la virulenza del diplococco, ancora circolante in numero discreto nel sangue, si esaltasse e desse di nuovo la febbre finita con la morte del paziente, senza che, all'autopsia, si riscontrassero lesioni polmonari evidenti.

E' anche certo che nei bevitori, nei malarici, nei vecchi, nei cachettici, negli individui debilitati da precedenti malattie o in quelli nei quali la polmonite sopravviene durante il corso di un'altra infezione, i diplococchi quasi sempre si moltiplicano rapidamente ed enormemente ed acquistano sempre grande virulenza.

Chiudo questo mio lavoro col ringraziare vivamente l'illustre professore Vittorio Ascoli che mi fu guida affettuosa e sapiente.

III.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. L. CONCETTI

Contributo allo studio della cistite da B. coli nell'infanzia

per il prof. FRANCESCO VALAGUSSA, primo aiuto.

La prima osservazione sulla presenza del *B. coli* nella etiologia delle infezioni urinarie fu fatta, a quanto pare, dal Bouchard. In seguito, come vedremo, molti autori italiani e stranieri portarono larga messe di osservazioni su questo argomento.

La prima comunicazione però di cistite da *B. coli* nella infanzia fu fatta da Escherich nel 1894 all' XI Congresso internazionale di medicina in Parigi.

Prima di quest'epoca nessun autore, nè alcun trattato di pediatria, aveva fatto menzione di questo batterio come agente etiologico della cistite nei bambini.

Anzi, come osserva il Trumpp, avanti Koch, le cause ritenute di capitale importanza per la etiologia delle cistiti, erano ricercate al difuori di una infezione microbica (ritenzione attiva e passiva di urina, iperemia e traumi). Fu in seguito, che si riconobbe che tali cause erano accessorie e che sono in ogni caso le infezioni che producono le cistiti.

Analoghi ad altri casi descritti in adulti, Escherich comunicò 7 casi di cistite esclusivamente in bambine dell'età da 6 mesi a 9 anni, prodotte da un bacillo appartenente al gruppo dei colibacilli. Le ammalate, all'infuori di dolari vescicali nell'atto della minzione, non si lamentavano di altri disturbi. L'urina era torbida, contenente numerosi leucociti ed epitelî vescicali e masse di bacilli corti, la più parte liberi ma, sopratutto verso la fine della malattia, endocellulari.

Il decorso fu favorevole in tutti i casi; in alcuni per guarigione spontanea, in altri mercè lavande di creolina e lisolo ed somministrazione interna di salolo.

Dei 7 casi di Escherich le prime 4 osservazioni risalgono al 1890; le altre al 1893.

Escherich fin d'allora espresse l'opinione che la penetrazione dei germi in quei casi fosse avvenuta per la via ascendente uretrale. Ed invero, in alcune bambine, vi era aumentata secrezione vaginale ed arrossamento della mucosa vulvare; ed anche in queste regioni, accanto però ad altri microrganismi, si potè dimostrare la presenza del *B. coli*.

A questa comunicazione, in seno allo stesso Congresso s'aggiunse quella di Mya, di Curti e di d'Espine.

Dopo queste prime comunicazioni le osservazioni si moltiplicarono e pregevoli lavori arricchirono la letteratura sull'argomento.

Già nel 1895 lo stesso Escherich pubblicò parecchi altri casi di cistite coli-bacillare tra i quali 8 appartenenti a bambini maschi mai cateterizzati, dell'età da 20 mesi a 8 anni e mezzo.

Due di questi casi offrivano una particolare importanza per la gravezza che raggiunse il male, essendosi aggiunta alla già esistente cistite una nefrite ascendente con fenomeni uremici gravissimi.

Un terzo caso colpisce l'attenzione per il suo decorso ostinato ed oscillante. In un quarto caso si ebbero due recidive di lunga durata nel lasso di un anno.

Questo caso è anche importante per il fatto che il fratello, pochi mesi prima era stato malato con colicistite. Inoltre Escherich raccolse 16 casi con enterite follicolare epidemica, in cui 13 volte (4 bambini e 9 bambine) trovò presente il *B. coli* in vescica; solo 3 volte assente. Il reperto fu in tutti i casi conforme a quello già da noi innanzi descritto.

Due anni dopo comparve la monografia del Trumpp.

Già i numerosi casi pubblicati permettono a questo autore di asserire che, meno la tubercolare, la gonococcica, sono eccezionali le cistiti che non siano prodotte da *B. coli*. L'unico microrganismo che potrebbe *far concorrenza* al *B. coli* è il *B. lactis aerogenes* di Escherich (fu trovato da Denis e Morelle, una sola volta dal Trumpp). L'autore raccoglie 28 casi di cistiti, la maggior parte di Escherich, ed in base a queste osservazioni crede di poter arrivare alle seguenti conclusioni:

I. Che la colicistite è nella età infantile meno rara di quanto si potrebbe credere.

II. Che la maggiore frequenza in bambine fa pensare che la via d penetrazione ordinaria sia la via ascendente uretrale, come pensò Escherich fin dalle prime comunicazioni.

III. Il fatto che essa può verificarsi anche in maschi ed in seguito a malattie intestinali fa pensare alla possibilità della penetrazione dei germi dall'intestino, attraverso le pareti retto-vescicali, nella vescica.

Sulle possibilità del passaggio diretto dei germi dall'intestino in vescica, il Bastianelli, nel suo bellissimo lavoro, ammette i tre meccanismi seguenti:

1° da lesioni primarie intestinali (o da centri d'infezione prossimi) i germi invadono le vie linfatiche vescicali e quindi la mucosa stessa;

2° o si stabiliscono aderenze le quali servono poi a condurre i germi dall'una nelle altre;

3° o si determina una peritonite micotica la quale invade il serbatoio urinario e ne determina l'infezione per continuità e contiguità di tessuti, ovvero determina setticoemia ed infetta i reni per la via del sangue.

Sperimentalmente il Wreden potè su conigli maschi ottennere importanti risultati e giungere alle seguenti conclusioni:

I. Le lesioni della mucosa anale non hanno nessuna influenza sulla vescica.

II. Ogni lesione dell'epitelio rettale, al limite della prostata e più in su, ha per conseguenza una cistite.

III. Il carattere della cistite dipende completamente dal grado della lesione della mucosa del retto e dal carattere dei microrganismi flogistici.

IV. Nei casi di cistiti sperimentali furono trovati nelle urine batterî dell'intestino del coniglio o specie di batterî già introdotti nel retto.

V. Lesioni dell'epitelio del retto consecutive ad introduzione di sostanze grasse (vasellina, olio, ecc.), mostrano il passaggio macroscopico quasi inosservabile delle dette sostanze nell'urina.

Diversamente però la pensa Denys il quale anzi, dice che tutte le sue ricerche sono naufragate ed osserva che è impossibile riprodurre in animali da esperimento una lesione, in tutto corrispondente alle naturali condizioni sulla mucosa intestinale.

Altrettanto conclude Escherich, in seguito ad osservazioni su bambini dissenterici; egli, rimane molto dubbioso che le cose siano così semplici come poteva parere dalle ricerche di Wreden. Escherich, infatti, in nessuno dei suoi casi trovò flogosi vescicale, benchè le lesioni dessero estese e profonde le distruzioni della mucosa intestinale. Nei casi da me studiati di dissenteria infantile dei nostri climi (*coli colitis* contagiosa di Escherich) non ho mai trovato cistite benchè in molti casi i sintomi clinici facessero argomentare la presenza di profonde lesioni intestinali. Ciò non esclude la possibilità di infezione della vescica nei bambini affetti da infezioni dell'intestino: ma bisogna ben ricordare che la presenza di colibacillo o di altro germe in vescica *non vuol dire cistite,* occorre che al risultato positivo della coltura si associno i dati dell'esame microscopico delle urine che ci svelino la lesione anatomica.

Però tutti gli autori che sucessivamente lavorarono sull'argomento, dal Clopatt ad Hutinel, Cecchi, Comba, Sorgente ed altri ammettono almeno la possibilità di tale penetrazione.

Una quarta conclusione del Trumpp è che la cistite colibacillare può in certe condizioni arrecare gravi danni all'organismo con fenomeni generali e con nefriti letali. A questo proposito il Trumpp distingue una triplice forma clinica:

a) Una forma locale leggera con stato generale poco alterato; in alcuni

casi senza neppure disturbi vescicali; in altri con disuria, dolori vescicali, bruciore alla vulva;

b) Una forma grave con sintomi generali;

c) Una terza forma sintomatica che avviene nel corso di altre malattie senza che si presentino fenomeni riferibili alla presenza del *B. coli.*

Pure nel 1896 Hutinel pubblicò il suo lavoro in cui conferma i risultati precedenti.

Un altro caso ancora di cistite da *B. coli*, fu pubblicato nello stesso anno in Francia dal Clopaff.

In questo caso nulla vi era dalla parte della vulva e della vagina: l'urina presa con le cautele asettiche è d'odore putrido, di reazione acida, torbida. Quando la si agita si formano nuvole bianche come se una polvere fina di ugual peso specifico fosse sospesa nell'urina. Dopo ripetute filtrazioni essa diviene più chiara. All'esame microscopico si trovano i pochissimi leucociti isolati, alcune cellule grosse ed a grosso nucleo ed in grande abbondanza batteri in forma di bastoncini, in più parti lunghi da 3-4 μ. Albumina assente. In coltura su piastra di gelatina il *B. coli* si sviluppa in coltura pura.

« Nel caso su descritto, scrive Clopaff, l'etiologia del male è oscura.
« E' possibile che la precedente enterite entri in causa a questo riguardo.
« Quando le feci sono liquide esiste evidentemente la possibilità nelle bam-
« bine della penetrazione del *B. coli* nell'uretra e nella vescica. Tuttavia in
« questo caso l'esame dell'urina fu fatto così tardi ch nulla si potrebbe af-
« fermare di preciso ».

Dal caso di Clopaff scaturisce il precetto di essere sempre corrivi a sospettare l'affezione in discorso, specie quando si sia innanzi a casi di febbre di origine non ben chiara. Tale insegnamento ci dà pure il Mya il quale nel 1903 pubblicando uno studio « Sulle febbri protratte di origine oscura », insiste sulla frequenza della cistite come causa di queste febbri e sulla necessità di fare precocemente la diagnosi di tale cistite, perchè tanto più tardi si fa, tanto più ostinata diventa la malattia.

Nel 1904 il Cecchi pubblicava altri 7 casi di cistite da *B. coli* con una sindrome morbosa caratterizzata da dolorosa minzione, irrequietezza, pollachiuria, lieve tenesmo, alta temperatura. L'urina ha reazione acida, è torbida, con albumina. Scarse cellule vescicali, batterî mobili riuniti a gruppi, leucociti polinucleati.

Appoggiandosi su argomenti sperimentali desunti dei lavori di varî autori e dai 7 casi proprî, l'autore conclude:

I. Per ordine di frequenza il *B. coli* è il primo agente provocatore delle cistiti della prima età.

II. La via d'infezione è l'ascendente uretrale, pur non escludendo la possibilità di una via circolatoria e transparietale.

III. Pervenuto il *B. coli* in vescica può determinare la cistite, date certe condizioni speciali di virulenza del germe e di recettività dell' organo.

IV. La fermentazione ammoniacale dell'urina non è strettamente necessaria al prodursi della cistite. Quando essa esiste prova soltanto che nella vescica sono penetrati germi scomponenti l'urea. In tal caso all'azione dei germi si aggiunge l'azione chimica dell'urina ammoniacale; e può essere che la cistite s'aggravi.

Oltre a quello del Cecchi è di grande interesse il lavoro del Comba, pubblicato nel 1904. Nel caso del Comba si tratta di una bambina sofferente di uricemia, in cui nel reperto dell'urina fu trovata una notevole quantità di acido urico e di urati. L'autore si domanda se quella condizione di recettività necessaria in ogni caso per l'attecchimento del germe infettivo non si possa in questo caso, come in altri congeneri, ricercare appunto in questo stato uricemico, non infrequente in bambini, che metterebbe in condizioni di minor resistenza la mucosa vescicale.

Vedemmo già come il Trumpp descrivesse una triplice forma clinica di colicistite.

Il Comba riconfermando tale classificazione ammette che essa sia del tutto in relazione colle diverse età dell'infanzia. Infatti egli descrive:

I. Casi lievi (che si verificano in bambini dai 5-11 anni) che si caratterizzano per lo stato generale poco alterato, febbre moderata non continua, che può anche mancare; il corso è breve. I disturbi locali mancano o sono rappresentati da frequente stimolo ad orinare e sensazione dolorosa profonda in corrispondenza della vescica; vulvo-vaginite concomitante. Nelle urine si nota intorbidamento uniforme, oppure si presenta una fitta nubecola caratteristica al fondo, pur rimanendo alquanto torbido lo strato sovrapposto. Il colore è normale o un pò più scuro: reazione acida; inodora o di odore fetido. L'albumina è scarsa e può mancare. Nel sedimento si riscontrano cellule vescicali, abbondanti leucociti polinucleati. Bacilli corti, isolati.

II. Forme gravi che si verificano in bambini da pochi mesi a 3 anni. Si notano subito per un risentimento più grave dello stato generale. La febbre è più elevata, remittente od intermittente. Inoltre i malati accusano anoressia, sete ardente, vomito; pallore, sonnolenza ed apatia che si alterna con periodi di grande irrequietezza ed eccitabilità. L'alimentazione si fa con deficenza. Il decorso è lungo, quindi si ha forte dimagramento. I disturbi locali sono: il frequente stimolo ad orinare, con dolore acuto, talora spasmodico alla minzione. Le urine si presentano torbide, contenenti fino al 3-4 per mille di albumina; con reazione acida, di odore fecaloide. Il sedimento è abbondante, contiene leucociti polinucleati, scarse emazie, cellule vescicali e renali; cilindri, bacilli mobili riuniti in gruppi più o meno grossi.

Il decorso, come abbiamo detto, è lungo e facilmente si avverano recidive. La prognosi in questi casi deve essere riservata sia per la possibilità di una diffusione ai reni, sia per la tossinfezione generale.

III. Una terza forma di cistite colibacillare rappresenta un episodio terminale di altri processi più gravî, per cui spesso passa in seconda linea. Tali processi possono essere una gastro enterite acuta, una bronco-polmonite, la tubercolosi miliare.

A simili conclusioni arriva anche il Sorgente, il quale pubblicò un caso di questa malattia nel 1904.

A queste condizioni etiologiche dirette sulla produzione di cistite da *B. coli* nei bambini, dobbiamo aggiungere altre condizioni patogeniche, il cui valore sembra assoluto.

Sebbene oggi non si dubiti più che ogni cistite sia legata alla presenza di microrganismi in vescica, tuttavia vi sono delle circostanze che hanno un grande valore come condizione necessaria per la produzione dell'infezione vescicale.

E' noto il fatto che il *B. coli* comune, che è generalmente patogeno per le vie urinarie, può esistere in grande quantità nell'urina, senza provocare una vera cistite, e Krogius crede che l'innocuità dei batteri in casi simili si spieghi coll'assenza di circostanze nocive, e che le persone sofferenti di batteriuria siano specialmente disposte alle cistiti se si espongono alle influenze dannose a carico delle vie urinarie inferiori.

Il Bastianelli ha ripreso la questione sperimentalmente e fece tre serie di ricerche. Nella prima serie iniettò il *B. coli* in vescica senza legatura dell'asta; nella seconda legava anche l'asta; nella terza serie metteva i germi nelle vene.

I risultati di queste esperienze sono molto interessanti, e concordanti con esperienze di autori precedenti, e cioè, per quanto riguarda il *B. coli*, esso, iniettato in vescica non produce cistiti; ma se contemporaneamente si determina ritenzione di urina, la cistite si svolge con varia intensità, a seconda della virulenza del microrganismo adoperato.

Coloro i quali vollero dapprima riprodurre una cistite in animali si preoccuparono di ottenere le urine ammoniacali, iniettando in vescica urine alterate all'aria, e germi dell'aria isolati da urine decomposte.

Nel caso del Comba l'uricemia entrava come causa predisponente nella produzione della cistite.

Il cateterismo, che ha molta importanza nelle cistiti degli adulti, deve essere appena preso in considerazione nell'età infantile, come dice il Trumpp.

Il caldo, e la vulvo-vaginite sono momenti accessori, ma di grande importanza, secondo il Trumpp, per la produzione della cistite nelle bambine.

Un'altra questione interessante da considerare è quella della penetrazione

dei germi in vescica. Come abbiamo visto, tutti gli autori ritengono che la via ordinaria sia quella ascendente uretrale; ma molti ammettono pure una via transparietale, e non si può escludere una via sanguigna.

A questo ultimo proposito, debbo ricordare come Escherich e Trumpp poterono coltivare il *B. coli* isolato dal sangue di bambini vivi, e con malattie intestinali.

Bazy, Posner, dimostrano che è possibile ottenere una cistite con l'iniezione di bacilli nel sangue. Anche il Bastianelli dice che i microrganismi iniettati nelle vene si ritrovano nell'urina, se fu prodotta una ritenzione artificiale, e sebbene non diano sempre cistite, scompaiono con lentezza. Non esiste poi, secondo quest'autore, cistite senza pus nell'urina e senza microrganismi.

Secondo esperienze di Schintzler e Krogius e Barlow, parrebbe che la ritenzione dell'urina non fosse condizione necessaria, perchè essi poterono ottenere cistiti senza legare l'asta, i primi con l'iniezione di *proteus vulgaris*, Barlow col *B. coli*.

Inoltre è possibile un'altra via, quella cioè discendente. Essa fu sostenuta da Rovsing; Bazy poi comunicò 4 casi di cistite in cui l'infezione proveniva da piccoli focolai suppurativi gengivali, angine, ed ammise che i germi fossero scesi in vescica.

Secondo il Bastianelli la lesione vescicale avviene per la penetrazione del germe fra le cellule dell'epitelio cui segue disturbo grave delle cellule per sconnessione. Dette lesioni sono riparate dagli strati profondi. La cariocinesi, secondo questo autore, è un segno sicuro per determinare l'esistenza di cistite.

Casi clinici.

Riassunti i dati più importanti su questa malattia dell'infanzia la cui diagnosi clinica non è facile, riporterò i casi da me studiati e sui quali potei eseguire quelle ricerche che non solo mi permisero di fare una diagnosi esatta della malattia, ma altresì mi furono di guida nel portare un contributo sintetico allo studio di una malattia infantile non del tutto studiata.

I casi clinici da me osservati sommano a 11 di cui 7 verificatisi in bambine, 4 in maschi.

Caso I. — V.... K...., femmina, di mesi 18; allattamento materno fino ai 9 mesi: divezzamento graduale fino dal 7° mese. Viene vaccinata a 10 mesi; durante la vaccinazione ha una eresipela che parte dai punti di vaccinazione. La bambina febbricita per una ventina di giorni, per il diffondersi della eresipela. Guarigione.

Dopo circa 5 mesi si inizia un nuovo processo febbrile con fatti catarrali a carico della mucose naso-faringea, e tonsillite follicolare. La febbre si mantiene a **41.1**, continua, fortemente remittente per 3 giorni, poi si fa continua. Nessun fatto obbiettivo degno di nota a carico del torace e intestino. La bambina ha aspetto sofferente, sta abbattuta durante i periodi di maggiore

piressia. Così fino al 9° giorno di malattia. I fatti infiammatori del faringe tendono a scomparire. Si pratica l'esame delle urine.

Esame chimico, negativo.
Peso specifico, 1018.
Reazione, neutra.
Albumina (ur. filtr.), negativa.
Glucosio, negativo.
Acetone, negativo.
Indacano, traccie.

Sedimento. — Leucociti a nucleo poliformo ben conservato. Cellule vescicali e delle vie urinarie anteriori, cellule dei bacinetti, molte forme bacillari immobili in parte endocellulari. Si pratica l'esame batteriologico con le norme di cui parleremo in seguito: si trova *B. coli* in coltura pura.

E' importante notare che durante i periodi di apiressia la bambina aveva stato generale ottimo e non si sarebbe davvero sopposto che fosse in preda ad un'infezione acuta generalizzata. Per quanto riguarda le condizioni speciali della vulva dobbiamo notare che la bambina presentava le piccole labbra ed il meato uretrale alquanto arrossato con lievissima secrezione muco-purulenta.

Ad ogni atto di minzione la bambina gridava e cercava di premere la vulva contro l'orlo del vaso; se si trovava a sedere su un piano rigido, come una tavola, cercava di confricare e di premere la vulva contro il tavolo stesso.

Come abbiamo detto, la bambina era stata divezzata dalla madre fin da 9 mesi di età, e malgrado che il divezzamento avesse proceduto nel modo più regolare, pure la bambina aveva avuto per alcuni giorni dei disturbi diarroici con emissioni di feci molto fetide (la bambina prendeva latte condensato) ai quali però la famiglia non dette grande importanza.

Tengo a citare in questo punto questi dati e non sulle storie cliniche generali, perchè su di essi la nostra attenzione deve fissarsi in modo particolare.

L'esame batteriologico del sangue eseguito da incisione del lobulo dello orecchio fu negativo.

Caso II. — Z..... M....., di 26 mesi, da parto gemellare, allevata con alimentazione mista discretamente regolata. Ha dall'età di 5 mesi disturbi intestinali, che possiamo dire, si continuino con periodi di benessere più o meno prolungati. Ha sofferto di due bronchiti. Dentizione alquanto ritardata ed irregolare. Da 4 settimane febbricita con temperature non troppo elevate, raggiungendo un massimo di 38.2. La febbre oscilla tra il 36.5 ed il 37.4, 37.6, 38 (38.2 massima).

Da prima si crede che la temperatura sia in rapporto con i disturbi intestinali poichè le feci persistono ad essere fetide ed il materiale fecale è indigerito. La bambina è irrequieta e l'emissione delle urine si compie a getto intermittente. Si nota che le urine lasciano un alone di pigmentazione giallastra e che emanano un forte odore ammoniacale insopportabile. Essendo dubbia la patogenesi della febbre, si pratica l'esame delle urine:

Peso specifico, 1022.
Reazione, fortemente alcalina.
Albumina, assente.
Glucosio, assente.
Acetone, assente.
Indacano, traccie.

Esame del sedimento. — Leucociti mononucleari ben conservati ed a nucleo polimorfo in parte disfatti (pus), abbondanti cellule della vescica e delle vie urinarie anteriori; non elementi renali patologici; scarse cellule dei bacinetti. In base a quest'esame si pratica l'esame batteriologico delle urine.

L'urina, ricavata mediante catetere, è uniformemente torbida, ma presenta dei fiocchi che sedimentano con molta facilità, di colorito bianco-giallastro.

Anche dopo la sedimentazione in provetta l'urina rimane torbida quasi che in essa vi sia sospesa un fine pulviscolo. L'esame batteriologico ci dà *B. coli* in coltura pura.

La prognosi si stabilisce fausta. La bambina continua a febbricitare sempre con lo stesso tipo ancora per una diecina di giorni. Esaminando la vulva non si vede altro che il bordo uretrale fortemente arrossato e tumido, e facendo attenzione sui rapporti fra pianto della bambina e minzione, si nota facilmente che ad ogni minzione corrisponde un pianto della piccola paziente.

La bambina, dopo 42 giorni di reazione febbrile, è profondamente anemizzata.

Caso III. — N..... G..... femmina di mesi 15. Nulla d'importante nel gentilizio. E' stata sempre bene fino alla presente infermità, che ha esordito con febbre violenta accompagnata da infiammazione della mucosa naso-faringea.

All'esame obbiettivo non si nota che un arrossamento delle tonsille. Ha qualche colpo di tosse secca. Pel rimanente l'esame obbiettivo riesce negativo per tutti gli organi e per tutti i sistemi. Ha temperature elevate che arrivano a 39°.5 e 40°, per rimettere la mattina, senza però aver mai vera e propria apiressia. Si suppone un'infezione influenzale. In queste condizioni la bambina continua a febbricitare per 12 giorni fino a quando vien portata alla nostra osservazione.

Anche a noi l'esame obbiettivo generale si mostra negativo, la nutrizione è piuttosto scadente; cute pallida, la bambina si lagna spesso; urina poco e sembra che le minzioni sieno dolorose.

Raccolte le urine mediante catetere si presentano abbastanza chiare e soltanto dopo una centrifugazione (alla centrifuga elettrica) si riesce ad avere un sedimento costituito da leucociti mononucleati grandi e da discreto numero di leucociti a nucleo polimorfo, ben conservati alcuni, disfatti altri, cellule piatte, disfaldamento della vescica e molte forme bacillari libere. Le temperature persistono elevate e sullo stesso tipo.

L'esame chimico ci dà i seguenti risultati:
Reazione, neutra.
Peso specifico, 1022.
Acetone, discreta quantità.
Indacano, discreta quantità.
Albumina, assente.
Glucosio, assente.

L'esame batteriologico dà *B. coli* in coltura pura, che inoculato nelle cavie risulta virulentissimo.

La bambina continua a febbricitare per 5 settimane dall'inizio della malattia, con temperature che oscillano tra il 37°.5 ed il 41°. Di tempo in tempo vi è qualche giorno di apiressia: ma la temperatura riprende violenta preceduta spesso anche da brividi.

Negli intervalli di apiressia e quando le temperature sono basse, la bambina si mostra tranquilla ed il sensorio è buono, mentre è sonnolente abbattuta, piange spesso, durante le ore di iperpiressia. Le temperature più elevate si raggiungono nelle prime ore del mattino. Si fanno 2 iniezioni di 10 cmc. ciascuna di siero Shiga.

L'esame delle urine è stato ripetuto più volte. La reazione si è mantenuta o neutra o debolmente alcalina.

Per gli altri caratteri nulla di differente da quanto abbiamo descritto. Un mese dopo la fine della febbre detto esame fu ripetuto e si ebbero i seguenti risultati:

Reazione, neutra.
Peso specifico, 1022.
Albumina, assente.
Glucosio, assente.
Acetone, assente.
Indacano, traccie.

Esame del sedimento. — Cellule vescicali di sfaldamento abbondanti; pochi linfociti; molti mononucleati grandi e polinucleati.

All'esame batteriologico si trovò il *B. coli*.

La febbre è andata cadendo per lisi; lo stato generale della bambina è piuttosto scadente e si mostra notevolmente anemizzata.

Va notato che alla fine della terza settimana di malattia per molti giorni consecutivi si ebbero ad osservare nell'urina filtrata traccie evidenti di albumina senza che però vi fossero cellule renali, nè cilindri.

Rispetto alla patogenesi di questo caso nel quale, come risulta dalla storia clinica, non vi erano malattie intestinali e neppure semplici disturbi, dobbiamo dire che la bambina il giorno precedente all'inizio del processo febbrile emise una scarica molto fetida che si ripetè durante la notte. Queste scariche erano venute dopo una diecina di giorni di perfetta funzionalità dell'intestino; ma prima di questo la madre ci racconta che per una intera notte non furono tolte dai panni le feci che erano fetidissime, e rimasero a contatto coi genitali.

CASO IV. — S..... G..... di anni 2, fu allevata al seno ed ha sofferto di disturbi dispeptici. Ebbe all'età di un anno un catarro bronchiale piuttosto diffuso.

A 15 mesi fu divezzata, e nel periodo del divezzamento ebbe enterite. E' stata poi sempre bene fino a 19 mesi, epoca nella quale cominciò ad ammalare con febbre leggera, a tipo irregolare. Aveva inappetenza ed andava dimagrando; la cute e le mucose si mostravano pallide.

All'esame obbiettivo non si nota altro che lieve meteorismo e la bambina piange ogni qualvolta si preme sulla sinfisi del pube. Peraltro non presenta

nessun disturbo della minzione ed urina piuttosto abbondantemente. Ha stipsi alquanto ostinata; febbricita molto irregolarmente e fra un periodo e l'altro vi è apiressia completa, tanto che la bambina giuoca e si mostra gaia.

L'esame chimico dell'urina è negativo: la reazione è acida.

All'esame microscopico, previa centrifugazione dell'urina, si notano molti elementi vescicali, scarsi linfociti, qualche cellula a nucleo polimorfo disfatta, qualche altra abbastanza ben conservata, qualche emazia: numerosi germi a forma bacillare dotati di movimenti torpidi.

All'esame batteriologico si ha un discreto numero di colonie che facilmente vengono diagnosticate come appartenenti al gruppo del *B. coli.*

La febbre nella bambina persiste sempre collo stesso tipo irregolare e con elevazioni molto notevoli.

All'esame dei genitali si vedono i bordi uretrali sollevati a guisa di un bottoncino all'intorno del meato urinario, che è molto arrossato, come pure arrossate e leggermente escoriate sono le piccole labbra.

La bambina urina senza emettere grida; fa delle minzioni piuttosto abbondanti, ma si vede che esse sono stentate.

Alla fine del quarto mese di malattia, praticato ancora un esame batteriologico della urina, si riscontrano sempre abbondanti colonie del *B. coli.*

Caso V. — F..... C....., di anni 2 e mesi 7. La bambina è mixoedematosa ed è sempre stata sofferente per bronchite e bronco-polmonite. Alla età di 18 mesi iniziò la cura tiroidea senza aver disturbi. Ebbe un'enterite che durò alcune settimane, durante la quale si iniziavano delle brusche temperature che salivano a 39.5, 39.7 per scendere all'indomani a 37.7, e per salire di nuovo la sera a 39.1; mentre il corso dell'enterite fino allora aveva sempre proceduto senza elevazioni termiche. Nessun fatto obbiettivo ci spiegava questi rialzi di temperatura; si era però notato, alcuni giorni prima di questi fenomeni, ogni volta che si cambiava la bambina, si trovavano i panni bagnati di scarse quantità di urina di odore fortemente ammoniacale. I panni erano colorati in giallo dalle urine che generalmente lasciavano anche un alone di pigmentazione all'intorno.

Raccolte dapprima le urine in un bicchiere, si vide che esse lasciavano precipitare a fondo grandi fiocchi bianco-giallastri a guisa di cenci. L'urina era uniformemente torbida:

Reazione, fortemente alcalina.
Glucosio, assente.
Albumina, ½ per mille.
Indacano, abbondonte quantità.

Esame del sedimento. — Si notano numerose cellule dei bacinetti renali, molti corpuscoli di pus, qualche cilindro ialino, emazie ben conservate. Notevole quantità di germi a forma bacillare, piccoli con estremi arrotondati; molti cristalli di triplofosfato ammonio-magnesiaco e di ossalato di calcio.

La febbre persiste mantenento il tipo irregolare con esacerbazioni che giungono a 40.6, per ridiscendere per parecchi giorni all'apiressia completa. In questo caso si hanno dunque degli intervalli di apiressia che possiamo considerare quali soste del processo morboso; ma dopo di esse la febbre spesso ripiglia con maggior violenza.

Si pratica un esame batteriologico e si ritrovano *B. coli* in grande quantità e qualche scarsa colonia di stafilococco albo.

Caso VI. — P..... L..... di mesi 3 ½, è nata bene, allattata dalla madre, digerisce abbastanza bene, vomita qualche volta. Emette feci cremose-giallastre che contengono qualche grumo di caseina e muco. A queste deiezioni non del tutto regolari, sono alternate deiezioni perfettamente digerite. La bambina 17 giorni or sono cominciò a febbricitare; la febbre viene notata per una certa irrequietezza ed insonnia della bambina, per cui la madre si decide a mettere il termometro. Le temperature vengono prese molto irregolarmente. La bambina grida incessantemente, stando nel *porte-enfants* e la madre non sapendo apprezzare la causa di questo pianto, l'attacca più spesso al seno e la digestione si fa meno buona. Le feci hanno odore fortemente acido ed i grumi di caseina sono in numero maggiore. La bambina grida continuamente, come avviene di solito e frequentissimamente in tutti i bambini che hanno delle coliche intestinali. L'esame obbiettivo della bambina risulta completamente negativo; essa pesa 5 chilogrammi e 900 gm. La febbre continua e le temperature rettali molto saltuariamente oscillano fra 36.8, 39.7. Si suppone che la causa della febbre sia in rapporto coi disturbi intestinali; ma in verità essi non sono tali che ci possano spiegare delle temperature così elevate.

Le grida che la bambina emette portano la nostra attenzione, in specie sui disturbi intestinali e sembra appunto che si lamenti di dolori colici.

Esaminando i genitali, si trovano arrossati esternamente. L'urina non presenta nessun odore caratteristico, solo essa lascia un colorito giallastro sui panni.

La bambina viene siringata e colla quantità dell'urina estratta (cmc. 27) si può fare la seguente analisi:

Albumina, assente.
Indacano, traccie.

Esame microscopico. — Cellule vescicali, leucociti a nucleo polimorfo ben conservati, scarsi corpuscoli rossi ben conservati, linfociti in piccola quantità; cellule delle vie urinarie anteriori.

La coltura eseguita contemporaneamente ci mette in evidenza un abbondante numero di *B. coli* comune. Dopo 2 mesi di cura la bambina viene tolta dalla nostra osservazione perchè si assenta da Roma. Le notizie ricevute un mese dopo ci dicono che i sintomi generali sono andati scomparendo: un secondo esame dell'urina ha dato lievi traccie di albumina ed un reperto microscopico analogo al nostro.

Caso VII. — C... E..., di anni 4. Negativo il gentilizio. Il bambino nacque a termine, da gravidanza e parto normali. Ebbe l'allattamento materno per 15 mesi sregolato. La prima dentizione comparve a 14 mesi; cominciò a camminare a 15 mesi. Da piccolo ha sofferto di diarrea verde; spesso ha emesso ascaridi. A 4 mesi ebbe morbillo. E' malato da 4 giorni con febbre alta e diarrea fetidissima.

All'esame obbiettivo si nota: lingua impaniata con tremori; addome avvallato, non dolente; la milza normale. Ha erpete labiale. Lo stato generale è depresso. All'esame obbiettivo del torace si notano rantoli e ronchi. Il bambino è apatico, si nota che emette feci solide alternate con scariche diarroiche. Presenta inoltre dermografismo e riflessi patellari accentuati. La minzione è scarsa e frequente.

All'esame del sedimento si trovano corpuscoli di pus ed emazie ben conservate. Abbondanti germi a forma bacillare, dotati di movimenti.

L'esame chimico è negativo; la reazione è alcalina.

L'esame batteriologico dell'urina emessa mediante catetere dà *B. coli* in coltura pura.

Le temperature (che raggiungono fino i 40 gradi) oscillano tra il 37°.4 e 39°.2. Vi sono periodi di apiressia che corrispondono anche a periodi di maggiore benessere. Dopo circa 2 mesi il bambino viene tolto dalla nostra osservazione, in condizioni generali discrete. La febbre era cessata e le minzioni erano più abbondanti.

Caso VIII. — C..... M....., di 26 mesi. Il bambino è sempre stato dispeptico; fu allevato con allattamento mercenario (baliatico in casa) non ha però avuto nessuna malattia degna di nota fino agli ultimi di febbraio 1906. Si ammala con febbre ed angina follicolare. Praticando l'esame batteriologico dell'essudato delle fauci si ritrovano numerose colonie di streptococco e stafilococco, alcuni germi del gruppo del carbonchio e numerose colonie del *B. coli* e dei paracolibacilli. Le temperature durante l'infezione non sono molto elevate e oscillano fra 37°.5 e 38°.6. Al 4° giorno la temperatura diviene normale e s'iniziano disturbi intestinali caratterizzati da tenesmo, dolori colici, emissioni di muco-pus misto a sangue. Le temperature si mantengono normali; il bambino è irrequieto ma non mostra di essere abbattuto.

Dopo 7 giorni di questa forma diarroica che non subisce grandi miglioramenti dalle cure adatte praticate (purganti oleosi, clisteri, piccole dosi di ipecacuana, bagni, ecc.) la febbre sale di un tratto a 39.4; il bambino si lagna maggiormente di tenesmo e di dolori colici. La temperatura cade all'indomani per risalire ancora la sera a 38.8, e con queste oscillazioni si mantiene ancora per 4 giorni. Si nota che quando il bambino emette muco, perde anche urina. Ci si accorge ancora che il bambino ha una balanopostite, fimosi molto accentuata. La febbre persiste a tipo continuo-remittente.

Si pratica l'esame delle urine e si ha:

Albumina, traccie.
Indacano, traccie.
Glucosio, assente.

Esame del sedimento. — Cellule vescicali abbondanti, linfociti, qualche emazia ben conservata, molte ombre di emazie, abbondanti leucociti a nucleo polimorfo ben conservati, fra questi molti distrutti e ripieni di granuli rifrangenti.

Il bambino continua a febbricitare ancora per qualche giorno (una settimana circa) e la febbre cade per lisi.

Caso IX. — G..... M....., bambino di mesi 4, rachitico. E' portato alla nostra osservazione in seguito ad un attacco eclamptico. Ebbe allattamento misto molto disordinato. Fu sempre sofferente di dispepsia con frequenti riacutizzazioni. Febbricita da 11 giorni. Ha lieve tosse. La madre lo porta da noi più preoccupata dello stato di sviluppo scheletrico che di altro. Ha la temperatura di 38.6.

All'esame obiettivo, all'infuori di quanto abbiamo detto per il rachitismo, non si rilevano che rantoli a piccole e medie bolle, umidi, sparsi qua e là sull'ambito polmonare, con diminuzione del murmure vescicolare fisiologico. Il bambino è abbastanza gaio; solo la madre ci dice che durante il sonno si sveglia d'improvviso ogni tanto, emettendo grida le quali cessano dopo

qualche minuto per tornare in un periodo di completa quiete. Il bambino ha fimosi.

All'indomani della nostra osservazione, la madre ci racconta che il mattino la temperatura rettale era di 39.2.

E' certo che la temperatura non ha rapporti coll'esame obbiettivo e perciò, tenendo conto di altri casi osservati, si siringa il bambino e si estraggono 30 cmc. di urina. Essa è uniformemente torbida e, sedimentata, lascia cadere dei piccoli fiocchi giallastri, pur mantenendosi sempre torbida.

L'esame chimico è assolutamente negativo.

L'esame microscopico ci dà per risultato molti leucociti mononucleati grandi, abbondanti leucociti a nucleo polimorfo, scarsissime emazie ben conservate, cilindroidi, cristalli di acido urico in scarsa quantità.

La reazione è acida.

L'esame batteriologico dà *B. coli* in coltura pura.

Si continua ad osservare il bambino, nel quale la febbre persiste per circa 3 settimane. L'esame delle urine praticato dopo 3 mesi dalla nostra prima osservazione ci presenta ancora cellule vescicali di sfaldamento, scarsi leucociti a nucleo polimorfo, qualche linfocito ed un discreto numero di colonie di *B. coli* all'esame batteriologio.

Caso X. — A..... O....., di mesi 16. Entra in clinica il 10 novembre 1906. Ha sofferto di catarro intestinale durante l'estate di cui è guarito: da un mese cominciò ad avere ancora diarrea che persiste: feci fetide commiste a muco, con sangue, non pus, febbre (a dire della madre) intermittente.

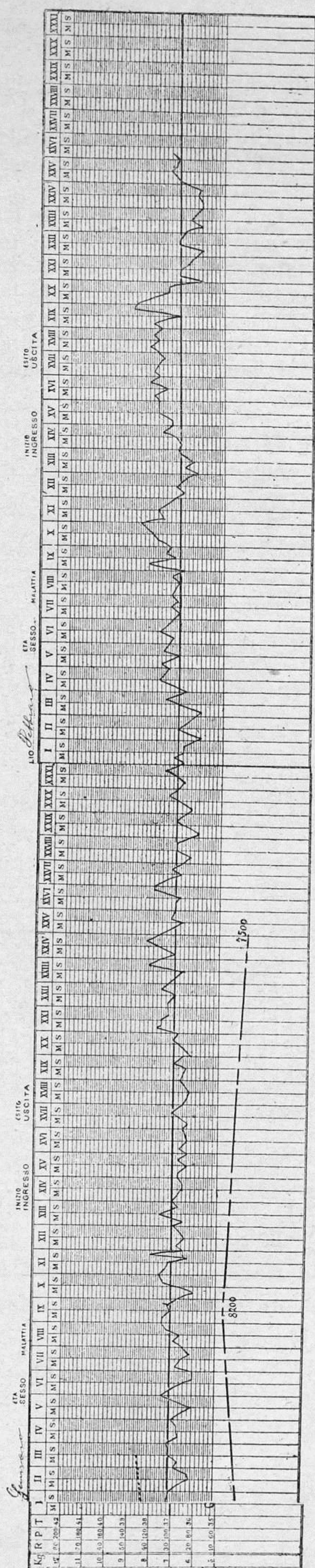
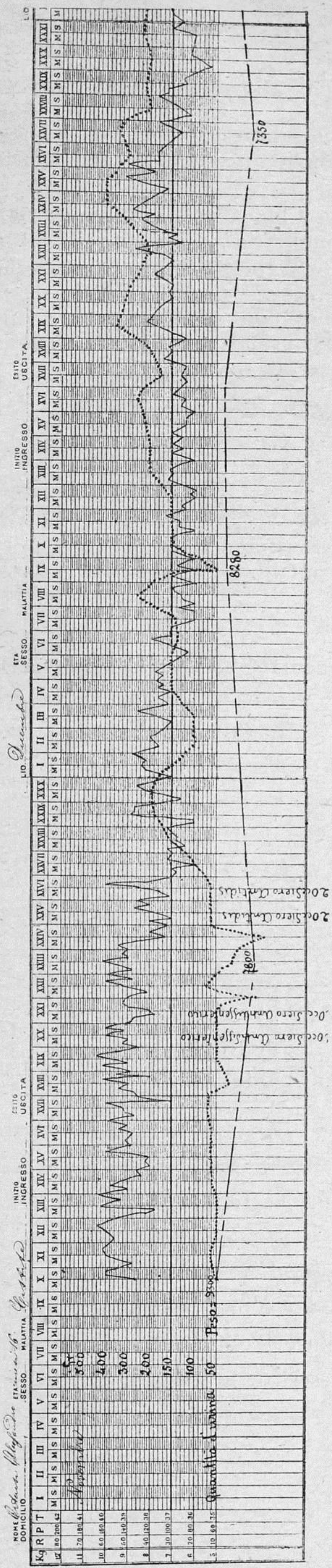
L'esame obbiettivo è negativo per il torace: l'addome è teso meteorico, attraverso le pareti muscolari sottili si vedono movimenti vermicolari dell'intestino. Tumor di milza. L'esame del sangue dà i seguenti risultati: corpuscoli rossi 5.024,000: corpuscoli bianchi 8.800: emoglobina (emom. di Fleisch) 60. L'urina non filtrata dà discreta quantità d'albumina: assente l'albumina nell'urina filtrata: assenti elementi renali patologici: presenti molti leucociti a nucleo polimorfo in parte granulosi e deformati, abbondanti forme bacillari libere, dotate di movimenti torpidi. Esame batteriologico: *B. coli* in coltura pura.

La febbre si comporta come risulta dall'annessa tabella.

Durante la degenza in clinica il bambino sta tranquillissimo: è apatico: si lascia esaminare molto facilmente, non piange quasi mai, solo si lagna al momento della minzione. La quantità di urina emessa volta per volta è scarsa: l'orina delle 24 ore oscilla fra i 60 gm. ed i 300 gm.: è torbida, di colorito giallo citrino al rossastro, spesso lascia un abbondante sedimento fioccoso. (La linea punteggiata della grafica segna le oscillazioni quantitative dell'urina).

Nei successivi esami fatti dal sedimento si trovano abbondanti leucociti a nucleo polimorfo, granulosi, alcuni di essi deformati: cellule delle vie urinarie inferiori, forme bacillari abbondantissime, isolate od aggruppate in ammassi granulosi oscillanti fra gli elementi cellulari.

Dopo 26 giorni di degenza in Clinica e malgrado la terapia intensiva fatta con elmitolo ed infuso d'uva ursina le urine mutano d'aspetto, diventano uniformemente torbide, lattiginoidi (aspetto delle urine chiluriche). Dosata l'albumina delle urine filtrate si ha un valore del ½ per mille: presenza di abbondante pus: non si osservano nè cellule renali, nè cellule dei bacinetti, riuscendo impossibile, data la quantità di pus, di fare preparati dimostrativi. La quantità di urina si mantiene scarsa ed i caratteri di essa si vanno modificando a poco a poco con alternative di miglioramento e di peggioramento.

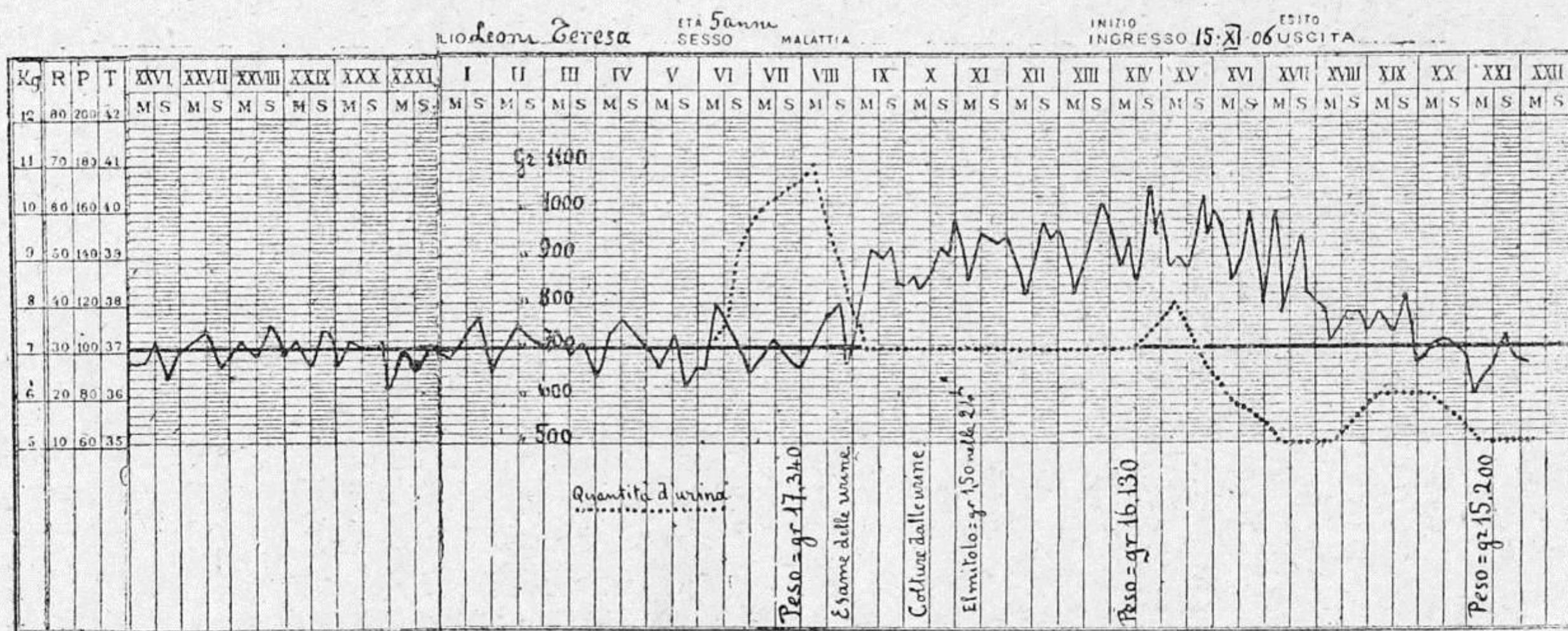
Caso X.

Le condizioni generali del bambino sono piuttosto deperite, il peso va diminuendo con molta rapidità.

Le colture ripetute dalle urine sia il 28 dicembre 1906 che il 14 gennaio e il 1° marzo 1907 dànno sempre presenza di abbondante quantità di *B. coli*.

XI. L... T... di anni 5. Ricoverata in Clinica nel novembre 1906, affetta da malattia di Reynauth (cancrena simmetrica delle estremità): si riscontra anche una infiltrazione tubercolare dell' apice destro. Durante la degenza in Clinica ha avuto delle lievissime elevazioni di temperatura di pochi decimi. Non si è mai riscontrato nulla di anormale nelle urine nei ripetuti esami. Con l'aumento della temperatura (vedi grafica) si ripete l'esame delle urine e si hanno i seguenti risultati:

Peso specifico 1020.
Albumina, assente.
Zucchero, assente.
Negativi altri esami.

Esame microscopico: Corpuscoli di pus, scarsi mononucleati, cellule di sfaldamento vescicale, non cilindri, numerosi germi liberi, ammassati e dotati di lieve movimento.

Esame coltur.: b. coli in coltura pura.
Le culture fatte dal sangue preso dalla mediana cefalica riescono negative.

Caso XI.

La presa delle urine per praticare l'esame batteriologico si faceva nel seguente modo:

Dopo avere ben disinfettati i genitali esterni, prima con acqua saponata, indi con un getto d'acqua sterilizzata, prendevo una sonda molle, previamente bollita ed avvolta in ovatta, essa pure bollita, ne ungevo un buon tratto con olio sterilizzato e colle norme prescritte la introducevo nel meato uretrale.

Le urine venivano raccolte in parte in un matraccio Ehrlenhmeyer ed in parte si facevano cadere alcune goccie di esse in tubi contenenti agar glicerinato disposto a becco di clarinetto. Con le urine poste nei matracci si facevano le piastre in terreno di Drigalskj preparato di recente e piastre in agar ordinario. Da queste piastre si partiva per l'isolamento e per l'identificazione delle varie colonie. I metodi usati per l'identificazione del *B. coli* furono, oltre il terreno di Drigalskj, i brodi di Parietti, il latte, le gelatine glucosate, il terreno di Elsner ed il terreno di Löffler al verde di malachite. Ho confermato l'identificazione valendomi dell'agglutinazione, impiegando come precipitante un siero di sangue di cavia trattata con corpi di *B. coli com.*, il cui valore agglutinante era di 1 × 300: del pari, per escludere che i germi che avevo in esame appartenessero al gruppo o per dir meglio al bacillo di Eberth od alle forme para-tifiche, ho ripetuto l'agglutinazione con sieri ad alto valore agglutinante per il *B.* di Eberth e per alcuni tifo simili (*A* e *B*).

Credo superfluo di dovere descrivere i risultati degli esami colturali ottenuti in ogni singolo caso ed è in base ad essi che unitamente ai caratteri biologici dei germi isolati ho potuto stabilire la diagnosi di *B. coli*, per il germe isolato della vescica.

Un punto di particolare interesse è quello che si riferisce alle ricerche nella reazione agglutinante fatta col siero di sangue dei bambini colpiti da cistite ed il *B. coli* isolato dalla vescica e dall'intestino dei bambini stessi.

Debbo dire subito che la reazione agglutinante l'ho trovata *sempre positiva* al declinare o all'esaurirsi dell'infezione, fra siero e *B. coli* isolato dalla vescica in uno stesso individuo nel rapporto di 1 × 50 a 1.80. Soltanto in tre casi, vi fu reazione agglutinante positiva fra siero e colibacillo eterogenei. Mai ebbi ad osservare l'agglutinazione paradossa. Più complesso invece è lo studio della sieroreazione sul *B. coli* della vescica e sui *B. coli* isolati dalle feci.

A prima vista, ammettendo una specie unica di *B. coli* che dall'intestino penetri in vescica, la reazione agglutinante si dovrebbe comportare al modo istesso sia se praticata sul germe isolato dalla vescica che sulle colture ricavate dalle feci; nè le colture che dànno la siero-reazione positiva per un determinato siero si comportano allo stesso modo dinanzi ad un siero eterogeneo.

Fatti identici io ebbi già ad osservare nello studio della dissenteria infantile dei nostri climi ed un quadro riassuntivo delle mie ricerche pubblicate nel 1900 dimostrano all'evidenza come germi morfologicamente e biologicamente analoghi si comportano in modo differente dinanzi all'azione precipitante del siero d'individui eterogenei. Le mie osservazioni d'oggi sono identiche a quelle che feci allora, ed i miei dati confermano quanto già ebbi ad os-

servare. Anche il Cecchi parla di tipi di *B. coli* escludendo però il concetto dell'individualità ciò che, secondo me, è errato. Il comportamento biologico di questo germe ci ricorda per analogia quanto avviene per lo streptococco alla individualità del quale, stanno legati gli insuccessi della sieroterapia anti-streptococcica.

Gli studi più progrediti sull'argomento mi permettono d'interpretare meglio i fatti e di portare risultati sperimentali più completi. Non tutte le colture di *B.* dissenterico venivano agglutinate col siero di altri dissenterici nè mai ebbi ad osservare la produzione dell'agglutinazione paradossa posta in evidenza dal De Blasi. L'Escherich, fino dai primi suoi lavori, considerò il *B. coli* come un'individualità a sè, e questo concetto ebbe a sostenerlo ed a confermarlo nel suo lavoro sulla *coli colitis contagiosa:* a tali conclusioni giungevo io stesso studiando il *B.* dissenterico isolato nei casi di colite epidemica dissenteriforme dei bambini: ossia che il *B. coli,* analogamente a quanto la scuola del Denis, Belfanti e Carbone ebbero a dimostrare per lo streptococco, *non è una varietà di una stessa famiglia, ma ogni germe rappresenta un'individualità autoctona pur avendo caratteri morfologici e biologici appartenenti ad un identico stipite.* Non ho potuto per ragioni da me indipendenti e che facilmente si comprendono, presentandosi i casi clinici saltuariamente ed in epoche differenti, alla nostra osservazione, fare agire il siero di sangue di tutti i malati illustrati in questa nota sui germi isolati della vescica e dell'intestino degli altri malati, ma, nei sei casi in cui ho potuto eseguire le ricerche, i risultati ottenuti sono chiaramente dimostrativi.

Il *B. coli* isolato dalla vescica è sempre agglutinato ad infezione esaurita dal siero dell'individuo omologo. E' incostante od eccezionale l'agglutinazioue con siero d'individuo eterogeneo.

Se isoliamo dalle feci il *B. coli,* che, come abbiamo detto studiando la patogenesi delle cistiti da *B. coli,* dovrebbe essere l'invasore della vescica, e saggiando a reazione agglutinante vediamo che solo casualmente essa riesce positiva col siero d'individuo omologo.

Il fatto non è facilmente spiegabile, se non si ammette il concetto dell'individualità nella specie. Fu perciò che saggiai la reazione agglutinante in quei casi in cui lo potei fare, su tutte le colonie di *B. coli* isolate sulle piastre dalle feci, e potei vedere che soltanto su di alcune (e non sempre erano le più numerose) si aveva l'agglutinazione positiva: qualche volta l'agglutinazione si ebbe anche col siero di soggetti differenti colpiti da cistite da *B. coli.* In un caso (su circa 70 colonie per piastra) solo tre colonie furono agglutinate dal siero omologo, cinque in un altro.

Credo superfluo d'insistere sull'interpretazione di questi fatti risultanti dagli esperimenti: essi c'indicano che le differenti colture di *B. coli* dell'intestino hanno caratteri morfologici identici, mentre quelli biologici sono differenti ed è sostanzialmente rappresentato da *individualità* diverse appartenenti ad un'unica specie. E così si spiega come il siero Celli-Valenti non possa agire che in casi determinati (caso Comba) e che a maggior ragione riesca negativa l'azione terapeutica del siero Shjga (caso 3° e caso 10°).

Non ho parlato in ogni singolo caso nè della diagnosi, nè della prognosi, nè della cura, riservandomi di riunire tutte le considerazioni che si riferiscono al completamento delle storie cliniche. Rileggendo attentamente le storie dei nostri 11 casi, vediamo che alla diagnosi siamo giunti, non tanto per i dati e per i risultati del tutto negativi dell'esame obbiettivo, quanto per le ricerche eseguite sulle urine che nei bambini si debbono, come negli adulti, *costantemente* e *ripetutamente* esaminare. L'inizio della malattia non ha nulla di caratteristico; l'andamento della febbre è proprio o di una infezione suppurativa o di una infezione setticoemica. I bambini, appartengano essi alla prima infanzia, o siano essi più grandicelli, non accusano alcun disturbo subbiettivo particolare; solo vi è il carattere del tenesmo che in qualche caso, senza un esame, si può confondere col tenesmo rettale, accompagnandosi spesso la colicistite a disturbi intestinali. L'irrequietezza, a cui Sorgente dà una certa importanza, e che pure ho riscontrato in alcuni dei miei casi, non ha nulla di caratteristico, poichè nei bambini le cause d'irrequietezza sono molteplici, senza dire che tale sintomo manca in altri casi. Qualche bambino più grandicello ed intelligente può accusare disturbi di minzione ed accennare specialmente al bruciore che corrisponde ad ogni minzione. Anche l'odore ammoniacale delle urine non è costante, poichè abbiamo veduto che esso può mancare non solo, ma le urine possono conservare la loro reazione spiccatamente acida.

Non rimane adunque altro criterio sicuro di diagnosi che quello di praticare l'esame chimico microscopico e batteriologico dell'urina, mediante il quale la diagnosi diverrà facilissima.

Dal punto di vista dell'etiologia e della patogenesi, i miei casi hanno un certo interesse, giacchè ho cercato di considerare soltanto quelle forme che possiamo chiamare primitive, ossia in cui l'infezione primitiva è stata della vescica, lasciando quei casi in cui la cistite non è che l'espressione d'una localizzazione d'un processo infettivo generale e non rappresenta che un episodio, che una fissazione di germi determinanti un'infezione generalizzata.

Ricordando le mie storie cliniche, vediamo che in alcuni casi, la cistite è stata preceduta da una tonsillite follicolare, la quale di per sè ha potuto

spiegarci il comparire della reazione febbrile e per qualche giorno ha valso a fuorviarci dalla diagnosi della malattia. Non saprei precisare quale importanza possono avere queste tonsilliti nella patogenesi delle cistiti; esse forse non stanno a rappresentare nulla di comune con la cistite, e si deve a pura accidentalità la concomitanza delle due malattie.

E' certo che sarebbe rischioso di ammettere che il *B. coli*, che anche da noi fu trovato nell'essudato delle fauci associato allo streptococco, stafilococco, diplococco di Fränkel, a bacilii del gruppo del carbonchio, penetri per i linfatici del faringe e vada a localizzarsi proprio nella vescica; forse la tonsillite non è che l'espressione di una causa patogenetica comune alla infiammazione della gola e della vescica che potrà agire come causa predisponente.

D'altro canto non mi pare che si debba del tutto escludere l'ipotesi che germi che partono dalla cavità buccofaringea possano localizzarsi e moltiplicarsi in vescica senza dare gravi lesioni renali. Abbiamo veduto che in qualcuno dei casi da me sopra descritti nel sedimento delle urine oltre al pus si sono osservate cellule dei bacinetti, e là dove il pus è abbondante, la diagnosi di pielo-cistite è a maggior ragione sostenibile. In questi casi è l'urina che scende settica in vescica, che determina l'infezione della vescica stessa o che, per meglio dire, permette che i germi che possono trovarsi in vescica, senza determinare lesioni, aumentino di attività e di virulenza, e determinino quella speciale flogosi vescicale. Si potrebbe anche sostenere che la presenza delle cellule dei bacinetti, l'abbondante pus, la forte fermentazione ammoniacale delle urine *in questi casi*, non siano altro che l'espressione di una flogosi secondaria all'infiammazione vescicale sviluppatasi per via ascendente. E questa ipotesi è sostenibile per il fatto che nelle urine ho sempre riscontrato il *B. coli* in coltura pura e non riuscirebbe d'altro canto chiaro l'ammettere che dal faringe il solo *B. coli* avesse presa la via circolatoria linfatica e sanguigna, e si fosse localizzato primitivamente in vescica e secondariamente nei bacinetti renali. Il fatto di riscontrare il *B. coli* in coltura pura nelle urine che certamente attraversano la zona dei bacinetti infiammata, nei quali l'agente flogistico è indubbiamente uno dei piogeni riscontrati nell'esame batteriologico delle fauci (specie lo stafilococco), si può spiegare in due modi: 1° o che il germe che provocò l'infiammazione dei bacinetti si trova in così scarsa quantità in vescica che non viene preso con la quantità d'urina che s'impiega per l'esame batteriologico; 2° o ciò che è più probabile, il *B. coli*, analogamente per quanto avviene per alcune malattie intestinali dei bambini (enterocolite, *coli-colitis* contagiosa, gastro-enterite, ecc.), prenda il sopravvento sugli altri germi e si crei un mezzo di vita assolutamente propria autoselezionandosi.

Nelle urine, del resto, il *B. coli* trova un terreno ottimo di vita e trova il mezzo per aumentare la propria virulenza.

Ho coltivato il *B. coli*, isolato dai casi 3° e 6°, su dell'urina raccolta asetticamente da individuo sano e conservata in termostato per accertarmi dell'asepsi di essa. Nell'uno e nell'altro caso ho potuto constatare che il colibacillo si è mantenuto in vita fino al quarantesimo giorno. Seminati gli stessi germi su di un secondo campione d'urina di altro individuo la vitalità di essi è stata molto minore, per 12 giorni in uno, per 15 nell'altro. E' certo che altre condizioni non realizzabili in vitro ed indipendenti dal contenuto in urea dell'urina in cui vive il germe concorrono a mantenere in vita e ad esaltare la virulenza del *B. coli*.

Ho parlato delle osservazioni fatte sui genitali esterni, ho accennato alle vulviti talora da me constatate e talora osservate dalla famiglia delle piccole pazienti, ho fatto anche notare come in quasi tutti i casi da me illustrati il meato uretrale fosse circondato da un cercine costituito dalla mucosa tumefatta ed arrossata. Questi fatti potrebbero avere preceduto la cistite, ed in alcuni casi era così, oppure potevano essere secondari ad essa e si potrebbero interpretare come una conseguente infiammazione della vulva per il passaggio delle urine settiche. Nè il riscontrare il *B. coli* nei genitali ha valore per mettere in rapporto la presenza di esso con la patogenesi dalla cistite: questo esame avrebbe un relativo valore se l'osservazione si facesse prima dell'insorgere dell'infiammazione vescicale. E' un fatto positivo però che il *B. coli* può vivere in vescica e rimanervi quale ospite senza che per questo si debba parlare di cistite, e Fromm l'ha ritrovato frequentemente nei bambini che frequentarono l'Ambulatorio e che godevano di ottima salute: nel tempo stesso non possiamo dimenticare che questo germe si moltiplica in vescica con grande rapidità, tanto che, nei casi sopradescritti di cistite, anche al semplice esame microscopico i germi che si osservavano erano numerosissimi ed il controllo culturale ci dimostrava ch'essi appartenevano al gruppo del *B. coli*. Ciò ci viene a comprovare ancora una volta che il *B. coli* messo in un terreno culturale adatto si moltiplica e svolge tutta la sua attività.

In qualche caso le urine che attraversano i bacinetti malati portano con sè elementi cellulari più o meno conservati, più o meno disfatti che in parte sedimentono in vescica e non vengono espulsi completamente ad ogni minzione, anzi alle prime urine settiche attraversanti l'uretra questa si congestiona, talora in parte s'infiamma e così viene maggiormente favorito il ristagno relativo delle urine, la sedimentazione degli elementi figurati provenienti dai bacinetti ed il pullulare dei germi che per la via ascendente uretrale fossero eventualmente

penetrati in vescica. Sotto questo punto di vista non dobbiamo dimenticare la speciale costituzione anatomica del meato uretrale femminile, la sua direzione, la forma e sopratutto il suo lume ristretto rispetto al rimanente del canale uretrale. Nelle bambine, inoltre, la mucosa, anche in condizioni normali, sta a guisa di cercine attorno alla fessura uretrale e fa proeminenza costituendo una specie di valvola. La direzione dell'uretra, stando la donna supina, è quasi orizzontale dimodochè, anche queste condizioni anotomiche speciali favoriscono il ristagno delle urine ed agiscono come condizioni predisponenti alla flogosi delle pareti vescicali. Questi fattori predisponenti possono essere permanenti o temporanei; i primi essendo legati a malformazioni congenite dell'uretra (nei maschi epispadia) o delle parti vicine (fimosi), i secondi ad infiammazioni dei genitali esterni sia per localizzazioni flogistiche vulvo-vaginali e del solco balano-prepuziale, sia per flogosi secondaria al passaggio di urine settiche. Nè nel discutere la patogenesi delle cistiti da *B. coli* dei bambini, dobbiamo dimenticare quei fatti che sono riflessi dall'infiammazione uretrale, come ad esempio lo spasmo dello sfintere vescicale. spasmo talora temporaneo, ma che anch'esso favorisce il ristagno delle urine.

Non credo che dopo quanto ho esposto si possa ammettere che la cistite da *B. coli* si svolga senza che concorrano quei fattori che favoriscono o che provocano il ristagno delle urine in vescica; la clinica col controllo della batteriologia c'insegna che germi possono penetrare in vescica, uscirne, ripenetrarvi senza dare lesioni; ora, non troverebbe oppoggio nessuna ipotesi destinata a spiegare la patogenesi delle cistiti d'origine ascendente nei bambini senza ammettere che condizioni predisponenti locali ed individuali concorrano a fare attecchire i germi ed a produrre la flogosi.

In tutti i casi miei (7 bambine e 4 maschi) ho visto esistere delle condizioni locali speciali alle quali dobbiamo rivolgere la nostra attenzione. Ho visto sempre come i genitali esterni fossero arrossati nelle bambine, talora anche escoriati e come i bordi uretrali fossero tumidi, edematosi, e come la minzione si compisse stentatamente ad ogni atto ed in genere non abbondantemente. In due dei quattro bambini, che fanno parte delle mie storie, vi era fimosi, nel 3° i dati storici deficienti per l'allontanamento improvviso del malato non mi hanno permesso di stabilire se questo difetto congenito esistesse o no. In tutti i miei casi insomma vi erano le condizioni più adatte per la ritenzione dell'urina in vescica.

La via breve che il *B. coli* ha nel percorrere l'uretra femminile, ed il fatto che i genitali rimangono indifesi a contatto delle feci, ci spiegano facilmente quale possa essere la via di penetrazione di esso in vescica; ma è certo

che, se altre condizioni del tutto indirette non entrassero in giuoco, le cistite non si produrrebbe. Non basta individuo e germe per produrre l'infezione, ma occorre una recettività individuale sia generale che locale, che permetta ai germi di profittare di questa minore resistenza per pullulare e svolgere la loro attività.

I risultati degli esperimenti del Bastianelli ci sono la miglior prova e la migliore indicazione sull'importanza che le condizioni che favoriscono il ristagno dell'urina in vescica, siano quelle che realmente valgono a permettere il localizzarsi del *B. coli*.

Noi sappiamo dalla batteriologia che il *B. coli* nei terreni di coltura misti ad urina, non soltanto vive e si moltiplica, ma acquista anche di virulenza e di tossicità. Le urine che ristagnano, poichè, per l'ostacolo ritrovato nella minzione per l'uretrite anteriore, deve avvenire in un certo punto spasmo del collo e vuotamento incompleto, sono un terreno ottimo per la coltura del *B. coli*.

Abbiamo veduto che non in tutti i casi da me descritti vi era diarrea all'inizio della malattia, colla quale si spiegherebbe l'aumentata virulenza, l'aumentata attività del germe. In un caso vi era stitichezza; ma le feci erano molto fetide.

L'esperienza ci dimostra che il *B. coli* può essere virulentissimo, anche indipendentemente da malattie acute o subacute dell'intestino, e fino dal 1898 dimostrai che nei *carnivori* (gatti) alimentati o con dieta vegetale, carnea lattea, la virulenza del germe oscillava notevolmente, ottenendosi un'attenuazione maggiore colla dieta lattea e minore colla dieta vegetale. Secondo me l'alimentazione vegetale eterogenea ed inadatta per il carnivoro era la causa di questo aumento di virulenza e non già l'azione diretta della specie d'alimento influiva modificando l'attività del *B. coli*.

Del pari nel caso 3 la virulenza del germe fu tale che un decimo di cc. di coltura in brodo delle 24 ore inoculata nel peritoneo, uccise una cavia di 270 gr. in 36 ore.

Per quanto si riferisce alla *prognosi*, essa deve essere riservata, sia per la durata della malattia, sia per gli esiti della malattia stessa. Nei casi nostri non si è potuto fare che tre sole volte l'esame batteriologico del sangue, con risultato negativo; dalla curva delle temperature si dovrebbe però ritenere che in gran parte dei casi siamo dinanzi a delle vere *bacterium-coliemie*, ma fino a che le colture dal sangue fatte anche direttamente dalla vena non riusciranno positive, non potremo, con la forza dell'esperimento sostenere la deduzione diagnostica clinica. In questi casi la prognosi dovrà essere riservata.

In qualche altro caso le cose si svolgono come per molte cistiti croniche

degli adulti, mantenendosi la temperatura bassa con esacerbazioni ad intervalli differenti. Quanto alla durata, noi abbiamo veduto che il decorso del periodo febbrile può prolungarsi per parecchie settimane e per dei mesi prima dell'esaurimento, e che il *B. coli* può rimanere in vescica per dei mesi senza dare esacerbazioni febbrili violente. La durata della cistite è legata all'attività colturale del germe ed al terreno colturale offerto dalle condizioni vescicali. Si comprende che, con la permanenza di questo germe nell'organismo, il pericolo di recidive sia sempre latente, ma non dipenderà soltanto dalle cure più o meno ben condotte se queste recidive non avvengono. In qualche caso vi può essere il pericolo di complicazioni renali per infezione ascendente.

***

Cura. — Il Cecchi nei suoi 7 casi adoperò urotropina, salolo, elmitolo quali disinfettanti della vescica; fece lavande vescicali di protargolo (½ per mille); in qualche caso fece iniezioni di olio iodo-guaiacolato Coronedi.

Il Comba nel suo caso ebbe buoni risultati dall'impiego del siero Celli-Valenti, ed in due dei miei casi tentai la sieroterapia col siero di Shiga, ma con risultato completamente negativo. Per promuovere la diuresi si adoperò acqua di Uliveto per bevanda.

Nei miei casi mi sono specialmente curato di aumentare la diuresi e di agire disinfettando la vescica con dei rimedi somministrati per bocca. Ho fatto lavande vescicali in un caso (n. 3) con soluzione di tachiolo; in altro caso (n. 5) col permanganato di potassa.

La sete, che è piuttosto intensa nei bambini, ci permette di somministrare loro quantità d'acqua molto abbondante; cosicchè l'acqua di Fiuggi, Sangemini, Acqua Santa di Roma, Uliveto, fortemente lattosate (5 %), riescono di facile somministrazione ed aumentano notevolmente la diuresi. Quali disinfettanti vescicali mi sono giovato essenzialmente del salolo e dell'elmitolo nella quantità di 0.10 *pro dosi*, fino a 0.40-0.60-1-1.50 gm., secondo l'età, nelle 24 ore pel primo; e di 0.20-0.40-1.-150 gm.,-1.20 pel secondo, nelle 24 ore.

Ho impiegato anche l'urotropina, ma con risultato scarso: viene male tollerata dallo stomaco dei bambini, e si può dire con certezza che in quasi tutti provoca il vomito anche se presa a dosi relativamente piccole. Neppure grandi vantaggi ho ottenuto dall'infuso di uva ursina: non ho veduto modificare con l'impiego di essa i caratteri dell'urina patologica.

Per quanto si riferisce alle lavande endovescicali, io debbo dire che esse sono utili soltanto quando la malattia tende a migliorare spontaneamente: cessato il primo periodo più acuto, si possono praticare, con le maggiori cautele asettiche.

Il tachiolo adoperato nella soluzione 1 per mille, non mi ha dato grandi risultati, sia eseguendo lavande abbondanti, sia facendo instillazioni endovescicali, in modo che fosse trattenuto lungo tempo dal paziente. Più utili invece si mostrarono le lavande fatte con soluzione all'1 su 4000 di permanganato di potassa, e più utili riuscirono le istillazioni 30-40 cmc. della soluzione, lasciandola in vescica maggior tempo e facendola riuscire mediante irrigazioni abbondanti di acqua distillata e sterilizzata.

Del resto, se questi malati vengono presi in cura dopo 10-15 giorni dall'inizio del processo febbrile, noi non potremo modificare gran che il decorso della malattia, perchè le lesioni anatomiche sono abbastanza profonde ed occorre un tempo lunghissimo per riuscire a vincere la flogosi della mucosa vescicale.

Questa malattia che non si trova descritta nei principali trattati, ma che soltanto viene a far parte di un capitolo speciale delle cistiti dell'infanzia, mentre dovrebbe avere l'onore di un capitolo a sè, per le speciali condizioni patogenetiche ed etiologiche, deve essere anche da noi più frequente di quanto non supponiamo e forse la ricerca metodica e l'esame scrupoloso delle urine potrebbe aumentarci la casistica. Molte forme febbrili a decorso prolungato e d'origine ignota (Mya) debbono essere certamente dovute alla infezione vescicale. Purtroppo ancora nella patologia infantile vi sono, da parte dei pratici, molti pregiudizî, e sono ben rari quelli che si curano di fare diagnosi esatta sulla causa di molte affezioni febbrili. Alcune malattie fanno ancora le spese della deficienza d'indagini e della leggerezza nel porre le diagnosi e spesso il nome d'infezione intestinale appaga la coscienza del medico senza curarsi di spingere la ricerca al di là e scoprire la causa vera di una determinata malattia febbrile.

Conclusioni.

I. Questa malattia è bastantemente frequente nella infanzia e forse sasebbe maggiore il numero dei casi descritti, se con maggiore metodo si eseguisse l'esame dell'urina dei bambini.

II. Le condizioni etiologiche e patogenetiche sono le seguenti:

a) presenza costante del *B. coli* in vescica;

b) coltura e mantenimento dell'attività del *B. coli* in vescica;

c) deficiente deflusso delle urine che favoriscono il ristagno per infiammazione dei genitali esterni.

III. I sintomi clinici non ci permettono di fare una diagnosi, non avendo nessuno di essi carattere speciale; il solo criterio assoluto è quello datoci dall'esame microscopico e batteriologico dell'urina.

IV. La durata della malattia varia a seconda degli individui, ed a seconda del maggiore o minore ritardo frapposto all'inizio della cura. Colla durata del periodo febbrile va posta accanto quella della permanenza del *B. coli* in vescica, il quale può ritrovarvisi anche alcuni mesi dopo la cessazione della febbre.

V. La prognosi deve essere sempre riservata, rappresentando la cistite un focolaio suppurativo e perciò il punto di partenza di fatti settici o setticopioemici.

VI. La cura è essenzialmente sintomatica: favoriremo la diuresi, somministreremo delle sostanze antiputride ed antifermentative.

Roma, aprile 1907.

BIBLIOGRAFIA.

Bastianelli. R. *Etiologia delle infezioni urinarie.* Boll. R. Accad. Med., Roma, 1895.
Escherich. *Ueber Cystitis bei Kindern hervorgerufen durch das B. coli commune.* Mittheilungen der Vereines der Aerzte in Steiermark., n. 5, 1894.
Hutinel. *Cystites colibacillaires chez les enfants.* La Presse Médicale, n. 15, 1896.
Mya. *Sulla natura di alcune forme di febbre protratta, considerate nell'età infantile.* Riv. di Clinica Pediatrica, n. 11, 1903.
Trumpp. *Ueber Colicystitis im Kindesalter.* Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. XLIV, pag. 268, 1897.
Wreden. *Zur Aetiologie der Cystitis.* Centralblatt f. Chirurgie, 1893.
Comba. Riv. di Clinica Pediatrica, n. 11, pag. 241, 1904.
Cecchi. Riv. di Clinica Pediatrica, n. 4, pag. 256, 1904.
Clopaff. Revue mensuelle des maladies des enfants, 1896.
Rovsing. Berlino, 1890.
Barlow. Archiv. f. Dermat. und Syph., 1893.
Denys. Bull. Acad. Méd., Louvain, 1892.
Schmidt u. Aschoff. *Die Pyelonephritis in anatom. u. bact. Beziehung u. die ursächl. Bedeutung des Bact. coli com. für die Erkrankung der Harnorgane.* Jena, 1893.
Ali Krogius. *Recherches bactériologiques sur l'infection urinaire.* Helsingforgs, 1892.
Reblaud. *Etiologie et pathol. de cystites non tuberc. chez la femme.* Paris, 1892.
Renault. Faculté Méd., Paris, 1893.
Clado. Thèse de Paris, 1887.
Achard Renault. Semaine méd., 1891.
Armin Huber. Virchow's Archiv, 134/2.
Welch. The medic. News, 1891.
Czerny u. Moser. Jahrbuch f. Kinderh , Bd. XXXVIII, 4, S. 430.
Fromm. Centralb.-f.-Kinderheil, 1904.
Sorgente. La Pediatria. 1904.
Valagussa. Ann. d'Igiene Sperim. 1900.
Cecchi. Il Morgagni. Anno XLVI. Archiv. n. 8, 1904.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(48)

Anno XIV. Roma, giugno 1907 Vol. XIV-M. (fasc. 6).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Patologia speciale medica dimostrativa

della R. Università di Pisa

Sull'uso terapeutico del Boldo

Osservazioni cliniche e sperimentali del prof. CARLO FEDELI.

I.

Alcuni medici americani e francesi e segnatamente il Gubler ed i suoi scolari il Dujardin Beaumetz, il Magnan, il Juranel, il Laborde, Chapoteau, Verne di Grenoble e vari altrî, da oltre venti anni introdussero in terapeutica le foglie di *Pueumus-boldus*, da altri denominato *Boldea fragrans* ed anche *Rinzia fragrans*, che in molte parti dell'America del Sud sono oramai *ab antiquo* nell'uso popolare.

Per dare un'idea succinta ma completa di questa pianta così poco conosciuta dai medici italiani, ne tolgo la descrizione dall'Heraud:

Albero sempre verde di 5 o 6 metri d'altezza, rami cilindrici, scorza unita aderente al legno, aggrinzata longitudinalmente, di un bruno chiaro, aromaticissima. Il legno è poco odorante. Foglie opposte, cortamente picciolate, intere, ovoidi a sommità sovente un poco intaccata ed offerente una piccola punta formata dal prolungamento di una nervatura mediana saliente; coriacee, fragili, di un verde cupo al disopra, un po' pallido al disotto, disseminate di ciuffetti di peli ruvidi, estesi, ed anche di glandule e cellule a olio essenziale, di un sapor fresco ed aromatico e di un odore che ricorda ad un tempo quello delle Laurinee e delle Labiate. Fiori dioici di un verde pallido, in grappoli di cime axillari e terminali a ramificazioni e pedicelli opposti.

Ricettacolo a forma di sacco, del quale i bordi portano i pezzi del perianto; questo ricettacolo è disseminato in dentro di peli radi e diritti che persistono nei fiori femmine dopo la caduta della porzione superiore del fiore.

Perianto a numerose foliole imbricate, le più esterne verdi, le interne petaloidi. *Maschi;* stami numerosi, introrsi, che si distribuiscono dalla base alla sommità del sacco, filetto incurvato, munito alla sua base di due glandule laterali irregolari e sormontato da un'antera a due logge deiscenti; nessun rudimento d'organo femmineo. *Femmine*: stami abortiti che si mostrano sotto forma di linguette strette e sterili; 3-5 carpelli indipendenti, composti ciascuno di un ovario uniloculare, sormontato da uno stilo in forma di bandelletta papillosa, articolata alla sua base. Appena il fiore si è espanso, la porzione superiore del ricettacolo si distacca circolarmente con i pezzi del perianto e dell'androceo sterile; il fondo di questo ricettacolo persiste e inquadra il frutto. Frutto multiplo; una a cinque drupe a mesocarpo aromatico, succulento, un po' spesso, a nocciolo duro contenente un solo grano munito di un albume abbondante ed oleaginoso.

Questa pianta appartiene alle Moniiacee, è originaria del Chilì, non si riscontra mai in foresta, si sviluppa rapidamente quando è piantata in buona terra.

La composizione chimica delle foglie di Boldo fu studiata da Verne e da Burgoin. Essi avrebbero trovato che le foglie ricordate contengono il 2 % di olio essenziale, l' 1 % di un alcaloide, la *Boldina*, dell'acido citrico, zucchero, gomma, tannino, calce, materie aromatiche; ricerche ulteriori hanno dimostrato che oltre la Boldina contengono anche un glucoside, la Boldoglucina (Chapoteau, Colin, Bufalini).

Nel Chilì, come in altre regioni dell'America del Sud, le foglie di Boldo in infuso ed in decotto vengono considerate come un utile digestivo, carnimativo, diaforetico; applicate specialmente come medicamento prezioso in alcune malattie del fegato.

Sperimentalmente Laborde dimostrò, che la Boldoglucina data per bocca o per via ipodermica, determina rapidamente un sonno tranquillo con sospensione momentanea degli atti funzionali della vita cosciente e di relazione, come se gli animali fossero in uno stato di morte apparente.

Questa azione predominante si accompagna con l'assenza completa di anestesia e si avvicina al sonno naturale, sotto il punto di vista della respirazione che si regolarizza, nel medesimo tempo, che il numero delle inspirazioni diminuisce leggermente ed anche sotto quello degli scambi nutritivi, dei quali la diminuzione è rivelata da una diminuzione notevole nella quantità di acido carbonico esalato; sotto quello della circolazione encefalica, il cervello essendo meno congestionato che allo stato di veglia, ciò che sembra indicare un minore afflusso di sangue arterioso nella massa encefalica.

Con dosi tossiche di 20-25 centigr. per ogni chilogr. di animale, la morte apparente diviene reale senza la minima convulsione (Bufalini).

Il Magnan esperimentò il Boldo nei cani e ne constatò le proprietà narcotiche; quindi anche sull'uomo lo Chapoteau ebbe a riscontrare effetti identici con un estratto siropposo al quale appunto attribuì il nome di Boldoglucina, riconoscendogli proprietà eminentemente calmanti e soporifere che egualmente riscontrò il Laborde.

A queste ricerche però che rimontano al 1885, ne tennero dietro altre del-Juranville, che pure ebbe a constatare gli ottimi effetti del Boldo come narcotico, scevro dagli inconvenienti degli oppiacei.

Clinicamente il Bertero, Revig, Pavon e Gay avrebbero riscontrato giuste le affermazioni degli indigeni dell'America del Sud.

Invece il Dujardin Beaumetz non confermò clinicamente i resultati ottenuti dagli altri osservatori; fece rilevare che il Boldo doveva considerarsi come una pianta aromatica; per l'essenza che contiene da ravvicinarsi alle Terebentine e credette, come lo aveva consigliato il Delioux de Garignac, che potesse essere un medicamento utile nelle malattie degli organi genito-urinari; ma altri invece aveva già esperimentato più largamente il medicamento in clinica e confermate le proprietà ottime, eccitanti generali, calmanti, stomachiche e colagoghe; a questi ultimi osservatori apparve evidente che diversa si esplicasse l'azione del Boldo secondo che si adoperava una forma farmaceutica o l'altra.

Così il Bufalini scrisse che nella Tisana di foglie di Boldo prevale l'azione eccitante diffusibile dell'essenza, mentre nel decotto e nelle altre preparazioni consimili è l'azione narcotica della Boldoglucina che prevale; altri, come Verne, trovarono prevalentemente colagogo il vino e la tintura alcoolica di Boldo.

Recentemente l'Hùchard negò al Boldo le proprietà ammesse da altri sul secreto biliare, e lo riguardò soltanto come un buon eccitante gastrico; dopo di lui il Grocco ripeteva ugualmente di non avere ottenuto i risultati vantati da altri.

Da 10 anni (1896-1906) io mi son proposto di verificare, per quanto potessi, sotto due punti vista almeno, se le proprietà terapeutiche del Boldo nelle malattie del fegato e dell'apparecchio biliare fossero tali da reclamare seriamente l'attenzione dei medici; io fui condotto a queste ricerche, dall'aver potuto osservare i vantaggi rilevantissimi, che in taluna forma di calcolosi epatica avevano ritratto dall'uso di quella tintura di Boldo, che il Verne di Grenoble ha introdotto in commercio, alcuni medici distintissimi bolognesi; ciò accadde appunto nell'estate del 1895 e da quell'epoca ho esperimentato il medicamento in un numero molto rilevante di casi; le mie osservazioni infatti ammontano ad oltre 300.

Io mi proposi di studiare gli effetti del medicamento in esame, prima sotto il punto di vista *clinico* e dopo aver vagliato diligentemente i risultati ottenuti, allora affrontare il quesito, in parte almeno, anche sotto l'aspetto sperimentale.

Alla esposizione concisa dei risultati ottenuti premetto la seguente dichiarazione, che non voglio attribuire loro, un significato assoluto: nel senso che *tutto* il successo della cura debba attribuirsi in modo esclusivo al medicamento impiegato; quando si tratta di risultati clinici il problema si presenta troppo complesso perchè si possono azzardare illazioni rigorosissine, giacchè gli elementi che contribuiscono al risultato *guarigione*, in senso clinico, son molteplici; non bisogna quindi confondere questi elementi agenti complessivamente con l'azione isolata del medicamento. Il definire quest'ultima spetta alla farmacologia, che quando per mezzo della espe-

rienza ha raggiunto di stabilire l'azione fisiologica e così, in parte almeno, ha introdotto a giudicare di quella terapeutica di un dato medicamento, ci da il modo di rendere meno complesso il giudizio clinico.

Ciò premesso, perchè appunto l'azione farmacodinamica del Boldo, non è per ancora esattamente definita, vengo alle mie osservazioni.

Prima però di citare queste mi preme di riferire come io mi sia accertato del modo col quale i naturali e gli Europei abitanti il Chilì, l'Argentina, ecc., facciano uso del Boldo e più specialmente degli effetti che ne ritraggono e dai quali ricavano criteri per giudicare del risultato. Ebbi su di ciò dei ragguagli precisi da persone che abitano le regioni ricordate; ricordi che qui riassumo brevemente. Vengono là impiegate le sole foglie e precisamente in infusi piuttosto forti, nel far che si regolano in modo speciale coll'odore dell'infusione; di questi infusi vengono prese quantità abbastanza forti, un ½ litro almeno per giorno; l'uso ne è popolare nelle malattie del fegato, specialmente nelle forme dolorose, nelle coliche biliari e nelle itterizie.

Quello che è anche più singolare ed importante è che gli indigeni hanno imparato a guidarsi con una ricerca coprologica, che a quanto narrano, nelle affezioni più gravi, somministra loro il criterio per giudicare dei buoni effetti del medicamento. Essi infatti hanno imparato come sotto l'uso dell'infuso di boldo vengono eliminate facilmente delle sabbie per le feci (che sono probabilmente o biliari o intestinali) e dalla comparsa e dalla copia di codeste giudicano dell'effetto del medicamento.

In un gran numero di osservazioni, guidato da codesta nozione, io intrapresi anche tale ricerca e ne renderò conto nella esposizione che sto per fare.

II.

Le mie osservazioni furono effettuate su malati di *calcolosi biliare* e di *complicanze* e *successioni* della *calcolosi*; però in queste *categorie* di malati è necessario che io stabilisca delle sotto divisioni; infatti una *prima classe della prima categoria* fu di sofferenti di coliche biliari classiche e nulla più; in una *seconda* si trattava di forme anormali di calcolosi, ora la gastralgica, ora l'emicranica, ecc., mentre nelle *seconda categoria* ammessa di complicanze e successioni della litiasi, trattavasi di litiasi resa settica, di angiocoliti o colecistiti concomitanti alla litiasi della cistifellea e principalmente della *febbre bilio-settica* consociata o successiva alla calcolosi, non dalla febbre *satellite* che suole osservarsi talora in precedenza o contemporanea, talora dopo la colica (Charcot, Pentray, Magnin, Besnier, Dieulafoy).

Non riporto qui le storie dei casi perchè troppo lungo e tedioso, ma le sole principali conclusioni ed alcuni cenni illustrativi.

Usai per un lungo periodo (2 anni) il Boldo Vernè, dipoi feci preparare la tintura alcoolica delle foglie al 5 %; questa fu la preparazione che quasi sempre adoperai; volli anche tentare la tintura vinosa, che pure corrisponde assai bene.

Le dosi della tintura oscillarono da 20 a 100 goccie; quest'ultima dose rag-

giunsi rarissimamente, in generale non oltrepassai le 80; amministrai la tintura sempre sciolta in acqua ed in prossimità ai due pasti maggiori. I risultati che ottenni nella *prima categoria* di malati furono questi: diradamento significantissimo e scomparsa delle coliche, che nel 2° caso, se tornarono, furono molto più miti.

Ad esempio, fra i molti casi ne ho alcuni nei quali la colica si ripeteva ogni 15-20 giorni, altri nei quali anche più di frequente, ogni 7-8 giorni; in questi casi coll'uso del Boldo, l'attacco colico o divenne rarissimo o scomparve del tutto. In molti di questi casi i malati avendo imparato per esperienza l'effetto benefico della medicina, hanno continuato per conto proprio l'uso della medesima; così ebbi una ammalata che fece da sè l'osservazione come quando veniva interrotta l'amministrazione dello medicina più facilmente tornavano ad affacciarsi gli attacchi di colica; quindi senza sentire il medico, continuò l'uso del medicamento per 11 mesi di seguito con ottimo risultato.

In questa categoria di malati nella 1ª classe io osservai che costantemente veniva ad esser migliorata la digestione gastrica; si rendeva *piu facile* l'evacuazione ventrale e quel che è più veniva *facilitata* notevolmente l'emissione dei calcoli.

Ultimamente io osservai due casi singolari, uno di colecistite calcolosa cronicizzata con evidente periepatite, l'altro di cisto-colelitiasi con rilevante tumore della cistifellea; tutti e due erano caratterizzati da accessi colici fierissimi e frequenti. In tutti e due i casi dietro la larga e continuata amministrazione del Boldo, io ebbi l'emissione di calcoli sfaccettati, duri, colesterico pigmentari; alcuno di questi calcoli venne emesso in frammenti; successivamente vennero eliminate delle quantità fortissime di sabbia biliare. Nell'uno e nell'altro caso scomparvero gli accessi colici, nel secondo si ebbe l'assoluta scomparsa del tumore biliare; nel primo scomparsa pure della tumefazione della cistifellea e modificazione rilevante della consistenza del fegato, nel quale però rimasero le tracce della peripatite. Ebbene nell'uno e nell'altro di questi casi erano stati tentati molti compensi terapeutici senza successo, e nel secondo un collega illustre aveva ritenuto *sine qua non* essenziale ed *urgente* l'indicazione della colecistectomia; dunque è un fatto, che alle modificate apparenze sintomatiche per diradamento o scomparsa degli accessi corrisponde il fatto reale della facilitata eliminazione dei calcoli.

Io nel giudicare di questi fatti non mi son lasciato indurre da preconcetti, ho cercato di compiere delle osservazioni più scrupolosamente che io potessi ed i risultati sono stati gli esposti.

Certamente vi furono casi pei quali il Boldo non giovò, come non riuscì utile alcun altro mezzo, ma per la verità debbo dichiarare che furono ben pochi di fronte ai moltissimi nei quali ottenni risultati così utili dal Boldo; secondo i miei appunti rappresenterebbero una cifra non superiore al 3 %. Furono casi nei quali o si avevano calcoli di un volume rilevantissimo (come lo dimostrò l'atto chirurgico), ovvero ripetute e persistenti colecistiti avevano modificato la struttura della sacca biliare e probabilmente reso stenotico il cistico od il coledoco.

Quanto alla 2ª classe di questa categoria di malati, quella cioè di litiosi anormali, anche in questa debbo attestare che il risultato fu ottimo; scomparvero rapidamente o si modificarono le sindromi sostituenti l'accesso classico.

Nella 2ª categoria, qui pure ottenni come effetto, in alcuni casi la diminuzione dell'intensità della febbre, il diradamento degli attacchi e talvolta anche la scomparsa della febbre stessa.

Notevolissimo un caso nel quale la febbre ritornava quasi tutti i giorni ed era comparsa dopo ripetuti attacchi di colica; dopo 8 giorni di somministrazione del rimedio la febbre cessò del tutto; pure notevolissimo un altro caso nel quale le febbri in individuo affetto da colelitiasi di antica data per i caratteri che presentavano erano state attribuite ad una forma ascessuale nel fegato; anche in questo la somministrazione del Boldo continuata portò la scomparsa dei fenomeni febbrili.

Ma certamente non in tutti i casi avvenne così; ve ne furono alcuni che resistettero all'amministrazione del rimedio. Considerando bene ai casi in esame, debbo dire, che quelli che risentirono utilmente gli effetti del Boldo furono casi nei quali la litiasi era della cistifellea e si era avuta una colecistite più o meno intensa; la presenza dei calcoli e specialmente il conato di incuneazione calcolosa nel cistico o nel coledoco, in modo particolare in quest'ultimo, aprivano la via all'infezione ascendente entero-biliare; tossi-infezione a periodo che, come ben s'intende, più specialmente si determinava dopo l'attacco colico, ma non si esauriva con questo o poco dipoi, come avviene nella febbre satellite (Dieulafoy), invece si continuava ulteriormente e talora si era determinata senza affatto l'intervento della colica. Nei casi invece ove la febbre si dimostrava più legata con una persistente e ricorrente angiocolite, dove invece la calcolosi della cistifellea o non esisteva o prendeva una parte secondaria nella determinazione della sindrome, il Boldo non riuscì che talvolta a diminuire l'intensità degli accessi, tal'altra a diradarli, mai a vincerli.

Tali dunque i risultati dell'osservazione da me lungo tempo esercitata sull'azione di questo medicamento, dopo di che è naturale la dimanda, quale si possa supporre che sia il meccanismo terapeutico col quale il Boldo interviene ad agire.

Se noi ci facciamo ad analizzare i risultati ottenuti clinicameute, a me sembra che una prima azione indubitata, del resto ammessa da tutti gli osservatori, sia quella tonico eccitante sugli organi della digestione; in secondo luogo si ha certo un'azione sedativa sulla innervazione dell'apparecchio biliare, che pure risulta evidente dalle ricerche di molti altri osservatori, come già vedemmo; in terzo luogo però deve ammettersi una larga azione *colecrinica*; l'analisi di tutti i casi osservati mi ha portato a dovere ammettere inevitabilmente quest'ultima maniera d'azione per la quale vien resa più facile l'eliminazione dei calcoli e delle sabbie. Anche nel momento che scrivo ricevo notizie di un caso grave (donna di 45 anni) curata invano con altri mezzi e che dopo l'uso del Boldo ottenne *larga eliminazione* di calcoli e da un anno non ha avuto più alcun accesso.

Valutando codeste varie maniere di azione, si sarebbe condotti a concludere che il Boldo è dotato di un'azione molteplice, come del resto spetta a molti medicamenti organici, nella amministrazione dei quali si verifica il fatto, a seconda delle dosi di medicamento somministrato, ora di una azione prevalente, ora dell'altra; per citare alcuni esempi di farmaci studiati clinicamente e sperimentalmente sotto questo aspetto, come quella che fu constatata per la *Griudelia robusta* dal Bufalini, che ne descrisse l'azione modificatrice del secreto bronchiale e nello stesso tempo l'ottima azione euritmica sul cuore; e altresì quella descritta dal Coronedi per la *Dorstania contrajerva*, ora calmante, ora eccitante.

III.

Di necessità ritenendo ciò, io ebbi desiderio, per quanto potessi, di fronte agli ottimi effetti in clinica, di studiare sperimentalmente l'azione del Boldo sul secreto biliare, ciò che non era stato fatto da altri. Con questo intendimento io utilizzai un cane nel quale il mio egregio amico e collaboratore dott. Filippi aveva effettuata una fistola biliare cistico-cutanea; cane che ci servì così bene per ricerche sperimentali sulle acque di Montecatini, e dopo varî giorni di osservazione, senza che prendesse alcun medicamento, come risulterà dalla Tavola qui sotto trascritta, gli feci amministrare 50 gm. *pro die* di estratto fluido di boldo per 6 giorni di seguito, si noti che il cane pesava kg. 7.800.

Giorni	Bile raccolta in 4 ore — grammi	Acqua per cento	Residuo solido a 100 c.	Valore percentuale del residuo	*Osservazioni*
24 luglio	28.31	95.62	1.24	4.38	
25 »	26.30	95.63	1.15	4.37	
26 »	27. 8	95.96	1.10	4.04	
27 »	27.10	96.13	1.05	3.87	
28 »	26.54	95.94	1.08	4.06	
29 »	27.30	95.98	1.10	4.02	Si dà il Boldo.
30 »	28.45	96.49	1.00	3.51	
31 »	28.50	96.50	1.00	3.50	
1 agosto	28.48	96.32	1.05	3.68	
2 »	28.35	96.30	1.05	3.70	
3 »	27.28	96.34	1.00	3.66	Si cessa dal Boldo.
4 »	27.18	96.34	1.00	3.66	
5 »	27.00	96 49	0.95	3.51	
6 »	26.80	96.09	1.05	3.91	
7 »	26.85	95.91	1.10	4.09	Peso kg. 7.638.

L'animale il 3 agosto, al sesto giorno di somministrazione del rimedio era in cattive condizioni e non voleva mangiare, aveva perduto di peso; quindi si sospese l'amministrazione del medicamento; il cane subito riprese e si rimise tanto che potemmo compiere su di lui altre esperienze fino al 24 novembre, quasi 4 mesi dipoi quaudo il dott. Filippi lo uccise per studiare le condizioni della cistifellea, dopo un così lungo sperimentare.

Tutto ben considerato, per quanto lo esposto non possa riguardarsi che come un tentativo sperimentale, per quanto io stesso lo ritenga insieme al mio egregio compagno di esperimento, un tentativo che risulta di troppo poche esperienze, pur nullameno mi pare che le cifre esposte abbiano un significato rilevante e permettano per lo meno di iniziare uno studio positivo sull'azione del Boldo sul secreto biliare, ciò che fino ad ora non venne fatto e venne solo affermato su dati clinici. Ed infatti si paragonino le cifre ottenute prima, durante e dopo l'amministrazione del medicamento ed apparirà chiaro un doppio ordine di fatti:

a) l'aumento della quantità di bile emessa in 4 ore;

b) la diminuzione del residuo solido.

Se procedendo, come ho fatto, in un mio recente lavoro sulla secrezione biliare, io prendo in considerazione le medie di 5 giorni, tanto per le cifre di eliminazione biliare, quanto per quelle del residuo solido valutato percentualmente io ottengo i seguenti dati, che rendono a mio credere, anche meglio evidente quanto di sopra conclusi.

Medie della eliminazione biliare durante 5 giorni prima dell'uso del Boldo, 27.08.

Medie dell'eliminazione biliare durante l'uso del Boldo, 28.21.

Medie dell'eliminazione biliare dopo l'amministrazione del Boldo, 27.02.

Dalle quali cifre emerge la differenza fra la prima e la seconda di 1.13 e fra la seconda e la terza di 1.19, che sta a comprovare l'aumento di secreto biliare sotto l'amministrazione del Boldo.

Le medie del residuo solido sono le seguenti:

Medie di 5 giorni prima dell'amministrazione del Boldo, 4.144.

Medie di 5 giorni durante l'amministrazione del Boldo, 3.682.

Medie di 5 giorni dopo l'amministrazione del Boldo, 3.766.

Dalle quali cifre si vede come il residuo solido nelle cifre percentuali diminuisca sensibilmente sotto l'amministrazione del medicamento, mentre la quantità del secreto è accresciuta; e dopo per vari giorni prosegue ad esser diminuita; la differenza fra la prima e la seconda cifra essendo quasi di un mezzo grammo e di poco differente a quella fra la prima e la terza.

Notevole è in relazione a queste modificazioni del residuo solido quella del variato rapporto appunto fra la cifra del ricordato residuo e quella dell'acqua; infatti le cifre esprimenti le medie dell'acqua percentuale studiata al solito 5 giorni prima, 5 sotto l'uso del boldo e 5 dopo dettero i seguenti risultati:

Media 1ª 95.856
» 2ª 96.318
» 3ª 96.234

L'acqua quindi in relazione alle cifre del residuo solido è aumentato sotto l'uso del medicamento e, cessato questo, tende a riprendere le cifre primitive.

Questo *rapporto* dell'acqua al residuo solido, che fu studiato da Filippi e da me nell'azione del Tettuccio sul secreto biliare e trovato esatto nelle belle ed esatte esperienze del Marchetti, sotto l'azione del Boldo si riproduce in modo consimile.

Di tal che tenendo conto di questi dati e confrontandoli con i fatti clinici, siamo, se non erro, condotti ad ammettere che l'azione del Boldo sulla cellula epatica come *biligena*, debba esser considerata una vera azione *colecrinica*, veramente *eccitante*, della secrezione; quell'azione che il Nothnagel e Rossbach definiscono *diretta a provocare l'attività del fegato ma non dell'intestino.*

Intorno a che mi piace di trattenermi un momento, per esser ben chiaro, essendo troppo divise le opinioni degli autori in questo proposito, circa cioè ai medicamenti che spiegano azione sulla secrezione biliare. Infatti si direbbe che molto facilmente su questo argomento esistano contradizioni.

Le classiche esperienze del Rutherford apparve che avessero dimostrato indubitatamente l'esistenza di sostanze agenti sulla secrezione biliare e che per di più medicamenti biligeni per eccellenza fossero quelli che aumentano la secrezione biliare senza accrescere il numero delle scariche ventrali. Questo modo di vedere parve comprovato da altre esperienze per esempio da quelle del Podkowski a proposito dell'azione della podofillina, giacchè negli animali avvelenati con questo corpo, l'autore citato, sebbene trovasse della bile nell'intestino, trovava per di più distesissima da bile la cistifellea; ma il medesimo autore veniva a toglier valore all'esperienze citate, ammettendo che la distensione della cistifellea fosse dovuta alla difficoltà di deflusso della bile dal coledoco nel duodeno pel turgore infiammatorio della mucosa intestinale.

Dopo codesto tempo le ricerche su questo argomento si sono moltiplicate e prendendo sempre più di mira il confronto fra la biligenesi normale e quella, diciamo così terapeutica, siamo arrivati a conclusioni più positive; si è dovuta accettare la distinzione fra colcerinici e colagoghi, si è fatta strada un'idea fondata interamante sull'esperimento che cioè i colecrinici fisiologici non possono essere, come lo ha detto con molta precisione il Luciani che « i prodotti di consumo, di disfacimento sia degli elementi circolanti del sangue sia dei tessuti ». Ed il Noel Patou fino dal 1886 concludeva al seguito di importantissime esperienze sull'uomo che i così detti colagoghi (colecrinici) non sono tali se non quando son capaci di distruggere gli elementi del sangue e dei tessuti, *i cui prodotti di disfacimento sono elaborati dal fegato.*

Due anni dipoi la memoria veramente classica di Prevost et Binet confermava in parte almeno queste vedute che trovavano un'altra conferma nelle ricerche di Lewaschew e di Thomas, di Senator, di Ewald.

Stadelmann ripeteva nel 1896 uno studio sperimentale e concludeva coll'ammettere che i veri colagoghi esistono indubitatamente e sarebbero i colecrinici nel senso da me ammesso e tali sarebbero il salicilato di soda a dose media e soprattutto la bile e i sali degli acidi biliari, con questa differenza però, che gli acidi biliari aumenterebbero non solamente la parte acquosa della bile, ma anche la proporzione degli elementi che essa tiene disciolti, mentrechè il salicilato di soda non accrescerebbe che la quantità dell'acqua.

E su questa importantissima distinzione sperimentale dell'autore è da richiamare tutta l'attenzione di chi legge.

Il Rosemberg sperimentalmente nella stessa epoca, studiando specialmente l'azione dell'olio di oliva. otteneva pressochè i medesimi risultati tantochè clinicamente e sperimentalmente risultava giustissima l'opinione espressa dal Dujardin Braumetz « una sostanza più è purgativa meno è colagoga ed è perciò che i purganti più energici, ad esempio i drastici, sono medicamenti che fanno diminuire piuttosto che aumentare la secrezione biliare ».

Io ho sostenuto in tutti i miei scritti sul valore colecrinico della acque di Montecatini codesto principio; e nella memoria pubblicata con Filippi, sperimentalmente e clinicamente siamo arrivati alla conclusione, che le acque deboli sono le più attive di tutte, perchè aumentano il secreto biliare fluidificandolo, e nella mia ultima memoria sperimentale sulla secrezione biliare son venuto, dietro ripetuti esperimenti su donna portatrice di fistola, alla medesima conclusione che qui trascrivo:

« Le acque cloruro-sodiche deboli fluidificano la bile e raggiungono ciò aumentando la quantità di acqua e diminuendo quella del residuo solido ».

A questo stesso risultato era arrivato d'altra parte il Marchetti nelle sue belle ricerche sulla « Regina ed il Tettuccio ».

Ora confesso francamente che non so capire nè ritener giusto il modo di esprimersi di un farmacologo, d'altra parte autorevolissimo dei giorni nostri, il Pouchet, il quale nella sua farmacologia, edita in quest'anno, a proposito dei colagoghi, dopo alcune giustissime considerazioni sulla necessità di non applicare direttamente i risultati sperimentali alla interpretazione di fatti clinici, aggiunge: « bisogna dunque porsi sul terreno dell'osservazione e non tener conto che dei fenomeni nettamente dimostrati dalla pratica terapeutica. Di questa sorte si arriva a stabilire che tutti i purgativi possiedono un'azione più o meno nettamente colagoga, il *maximum* essendo stato raggiunto dai purgativi drastici, e il *minimum* dai purgativi salini ».

Mentre poi a proposito della podofillina, poche linee sotto, egli scrive: « L'azione biliosecretoria è tanto più intensa quanto l'azione purgativa è più moderata; e nell'attivare la secrezione biliare la podofillina accresce nel tempo stesso la proporzione dei suoi elementi fissi ».

Quindi con questo secondo giudizio contraddice al primo che del resto è alla sua volta contradetto da tutte le esperienze poco sopra citate.

Molto più giustamente io trovo che il Soulier di Lione ha fatto osservare, come avrò luogo di dire poco sotto, quanto sia necessario di unire all'azione di un biliosecretore quella di un bilioescretore, confermando con ciò la verità delle distinzioni stabilite. Anzi il Soulier porta in proposito un esempio tolto dall'azione del calomelano, del quale egli dice, che se è efficace nelle affezioni epatiche, lo è precisamente perchè essendo un eccitatore dell'apparecchio di escrezione biliare esercita nel medesimo tempo un'azione sedativa sull'apparecchio di secrezione biliare; ciò che io ripeterò ed applicherò in parte all'azione del Boldo.

Medicamento che sotto il punto di vista colecrinico fluidificante io, riprendendo le espressioni di Stadelmann, paragono al salicilato di soda e che realmente sia tale, che eserciti cioè un'azione diretta ad aumentare la quantità della bile fluidificandola, io lo potei dimostrare per una combinazione fortunata, anche in modo diretto sull'uomo.

Avendo avuto molti casi di occlusione del coledoco anche di origine non calcolosa da studiare e segnatamente due, dove l'occlusione era determinata da tumore emergente dal pancreas (in tutti e due la laparotomia esplorativa dette ragione della diagnosi) io ho avuto il modo di poter studiare il reale aumento della bile sotto l'influenza del Boldo; infatti il tumore biliare crebbe in modo significantissimo tanto nell'un caso che nell'altro, aumentando in pari tempo i fenomeni della colemia.

In generale, eccitando una secrezione con alcuni mezzi si ottiene di fronte ad un aumento di quantità una diluizione della secrezione stessa e questo appunto è quanto, come già dissi, fu osservato già da vario tempo circa l'azione delle acque cloruro-sodiche deboli sul secreto biliare, da me, da Filippi, da Marchetti, da Casciani; questo meccanismo identico lo esercita il Boldo, ma l'azione sua essendo molteplice e quindi complessa vi si unisce l'effetto calmante e quello tonico sullo stomaco, di tal guisa rimanendone spiegato razionalmente il suo modo di agire.

Che se si voglia meglio addentrarsi nei singoli elementi di azione, in parte almeno troviamo concordi i dati analitici con la esperienza; nessun dubbio sull'azione calmante della boldoglucina; molto probabilmente quell'alcaloide denominato boldina, ha una parte attiva quanto la boldoglucina; l'olio essenziale, le sostanze aromatiche ci spiegano l'azione eupeptica. Ma l'azione colecrinica a che dovremo ascriverla?

Considerando per analogia l'azione ora ricordata in rapporto a quelle ben note della evonimina, della juglandina ed anche della podofillina, dovrebbe riguardarsi dovuta ad un principio alcaloideo, come più specialmente si ammette per le due prime sostanze ricordate, dovrebbe esser quindi la boldina l'elemento agente per eccellenza in questa ipotesi; ma su ciò non è da insistere oltre, perchè ci mancano gli elementi necessari per formare un giudizio anche soltanto probabile.

Intesa così l'azione del Boldo mi pare che se ne comprenda pienamente il valore terapeutico ed anche gli entusiasmi che ha destato in alcuni medici; non

perciò (voglio dichiararlo apertamente) che io creda che il Boldo guarisca, come taluno ha detto erroneamente, la litiasi biliare; la stessa notata mancanza di vera diretta azione eliminativa, colagoga nel senso che ho attribuito poco sopra a questa parola, ci fa vedere come bisogna usare questo medicamento, se mai unito ad altri espedienti di cura; tanto è vero ciò che io stesso, che spessissimo assisto alla eliminazione di renelle e di calcoli biliari sotto l'influenza delle acque cloruro-sodiche di Montecatini, molte volte unisco all'uso di queste quello del Boldo, perchè l'esperienza di tanti anni oramai mi ha insegnato come con questo modo di procedere, sia resa più facile l'eliminazione e siano scansati gli attacchi colici che sono così frequenti con i colagoghi veri ed eziandio sotto l'uso delle acque; mentre non mi affido per l'azione eliminativa al solo Boldo.

Il Boldo, lo ripeto, è per me un eccellente colecrinico fluidificante, in questa parte di sua azione paragonabile al Tettuccio, sulla azione del quale sperimentalmente ho insistito in tante mie pubblicazioni e mi tengo molto onorato di averla dimostrata per il primo, appunto in via sperimentale.

Ma il Boldo è un eccellente calmante e quindi per questa parte d'azione è veramente prezioso nella terapia della litiasi biliare con coliche.

Ora potrebbe farsi il quesito sul quale io sono entrato in altra mia pubblicazione, se cioè non in modo diretto, ma in modo indiretto, una bile più fluida possa servire a facilitare la frammentazione dei calcoli e la disgregazione delle renelle, si potrebbe anche domandare se una bile fluida, per la quale si elimina un olio essenziale, come accade sotto l'uso del Boldo (ciò che fu dimostrato per le orine), agisca sopra alle infezioni ascendenti delle vie biliari, più specialmente su certi stati *tossi-infeziosi* della cistifellea, come del resto è stato dimostrato per la vescica orinaria, e a dir vero non mancherebbero induzioni razionali e contradittorie a quello che qualche scrittore, senza aver sufficientemente studiato l'azione dei medicamenti colecrinici e colagoghi, ha asserito di recente in proposito; ma siccome io non ho dati sufficienti sperimentali, questa parte di quesito l'accenno semplicemente, lasciandone impregiudicata pel momento la soluzione.

Anche senza toccare questa parte, quanto ho detto mi sembra che mi autorizzi alla fondata conclusione che l'uso del Boldo si può oramai considerare come un prezioso acquisto, almeno nella cura della litiasi biliare.

BIBLIOGRAFIA.

1. DUJARDIN BEAUMETZ. *Dictionnaire de thérapeutique.*
2. COLIN. *Précis de matière médicale,* 1903.
3. LABORDE. *Recherches expérimentales et cliniques sur l'action du Boldo* (Soc de Biol., 28 février, 1885).
4. JURANVILLE (Trib. Médic., 8 nov. 1885).
5. ID. The London Medical Record, Jan. 1886.
6. HERAULD. *Nouveau dictionnaire des plantes médicinales. Paris, Baillière,* 1884.
7. BUFALINI. *Trattato di Farmacoterapia.* Firenze, 1895.

8. HUCHARD. *Le nuove consultazioni mediche.* Milano, 1905.
9. GROCCO. *Lezioni di clinica medica.* Vol. I, Milano, 1906.
10. NOTHNAGEL e ROSSBACH. *Nuovi elementi di materia medica.* Napoli, 1887.
11. STADELMANN. *Ueber Colagoga* (Berlin. klin. Woch. n. 9-10, 2 et 9 mars 1806).
12. J. W. NÉGER. *Ueber Folia Boldi.* Pharm. Centralblatt. Dresden, 1901, pag, 401.
13. FEDELI e FILIPPI. *Azione delle acque purgative deboli sulla secrezione biliare. Ricerche sperimentali e cliniche* (Estratto dal periodico « L' Idrologia », ecc., 1904, n. 2-3).
14. FEDELI CARLO. *Circa l'azione delle acque clorurato-sodiche, ecc., nelle itterizie.* Atti del VII Congresso di idrologia. Milano, 1902.
15. CASCIANI. *Influenza di alcune acque minerali sulla secrezione della bile.* Archivio di farmacologia sperimentale, anno IV, vol. IV, fasc. III e IV, 1906.
16. MARCHETTI. *Contributo allo studio dell'azione dell'acqua del Tettuccio e della Regina sul ricambio organico e sulla secrezione biliare.* Rivista critica di clinica medica, 1906, n. 3 e seg.
17. FEDELI CARLO. *Sulla secrezione biliare. Considerazioni cliniche e ricerche sperimentali in un caso di fistola biliare* (Clinica medica italiana, 1906).
18. POUCHET. *Précis de Pharmacologie et matière médicale.* Paris, Doin, 1907.

II.

ISTITUTO DI FISIOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI FERRARA

Sulla tossicità dell'albumose di Bence Jones

Ricerche del dott. EMILIO CAVAZZANI, professore di fisiologia.

Descritta per la prima volta nel 1848 dal Bence Jones (1), questa sostanza proteica, che va tuttora col nome del suo scopritore, è stata ulteriormente studiata dal Kühne (2), dal Matthes (3), dall'Ellinger (4), dal Magnus-Levy (5), da Jochmann e Schumm (6), da Grutterinck e de Graaff (7) e più

(1) BENCE JONES (Philos. Transact., XLIII).

(2) W. KÜHNE. *Ueber Hemialbuminose im Arn.* (Zeitsch. f. Biol., XIX, p. 209).

(3) M. MATTHES. *Ueber Eiwesskörper im Urin bei Osteomalacie* (Deutsche Med. Wochenschrift, 1896, n. 13).

(4) ELLINGER. *Ueber Albumosurie bei Knochen u. Markstumorem* (Deutsche med. Wochenschrift, 1898).

(5) MAGNUS LEVY. *Ueber des Bence-Jones'schen Eiweisskköper* (Zeitschr. f. physiol. Chemie, XXX, p. 200).

(6) G. JOCHMANN. *Typische Albumusorie bei echter Osteomalacie* (Munch. med. Wochenschrift, 1901, n. 34).

— O. SCHUMM. *Ueber das Vorkommen von Albumosen im Blute* (Hofmeisters Beiträge, IV, p. 442 e 453).

(7) A. GRUTTERINCK u. C. J. DE GRAAFF. *Ueber die Darstellung einer Krystallinischen Hämalbumose* (Zeitsch. f. physiol. Chemie, XXXIV, p. 393).

recentemente da Patein e Michel (1), e dal Reach (2): scopo principale di questi studi è stato quello di classificare, per dir così, il nuovo corpo, che non sarebbe veramente una deuteroalbumosa, ma una nucleoalbumosa (Matthes) ovvero una globulina (Patein).

Non mi soffermerò ad analizzare i risultati di questi lavori: e non starò a richiamare quelli di un'altra serie di scrittori, che ne hanno trattato sotto un punto di vista clinico: diligenti riviste sono state, non ha molto, pubblicate anche nei nostri giornali (3).

Intendo invece di render brevemente conto di alcune ricerche sperimentali, che ho eseguite collo scopo di stabilire nelle linee generali il quadro dei fenomeni, che susseguono in diversi animali alla penetrazione in circolo dell'albumosa stessa.

Per opera principalmente del Krehl e del Matthes si conosce l'azione sui mammiferi dei deuteroalbumosi provenienti dall'albume dell'ovo e della carne e dalla caseina per mezzo della digestione peptica, dall'abrina e dalla ricina e dalle albumose bacteriche, particolarmente come modificatori della temperatura (4).

Per l'albumosa di Bence Jones il Matthes avrebbe stabilito, che per iniezione ipodermica non si presenta come direttamente assimilabile: non mi consta, se abbia fatte insieme ricerche metodiche sulla azione generale, non avendo trovato, malgrado parecchie ricerche, più di un sunto della comunicazione da lui fatta al Congresso di medicina interna di Wiesbaden (1896) (5).

Mi è sembrato conveniente esaminare il quesito della tossicità di questo corpo, perchè, come è noto, esso si trova nelle orine di persone, le quali soffrono per una speciale diffusa malattia del midollo delle ossa, la sarcomatosi multipla, altrimenti detta malattia del Kahler (6). La sintomatologia è molto complessa: oltre alle lesioni locali delle ossa sono descritte alterazioni generali, non sempre ad esse strettamente legate, per esempio debolezze muscolari, fino al grado di paresi, ipertemie, disturbi vasomotori, parestesie, nevralgie,

---

(1) G. Patein. *A propos de l'albumosurie de Bence Jones* (C. R. de la Soc. de Biologie, LVII, p. 517).

(2) F. Reach. *Ein Beitrag zur Kenntnis der Bence-Jonesschen Albuminurie* (Deutsche Arch. f. Klin. Med., LXXXII, p. 290).

(3) U. Flora. *Sulla malattia di Kapler* (Riv. di Clinica Medica, 1900, n. 46 e 47).

(4) Krehl u. Matthes. *Ueber die Wirkungen von Albumosen verschiedener Herkunft sowie einiger diesen nahestehender Substanzen* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., XXXVI, p. 487).

Id. *Untersuchungen über den Eiweisszerfall im Fieber* (Ivi, XL, p. 430).

Id. *Wie Entsteh. der Temperatursteigerung des fiebernnden Organismus* (Ivi, XXXVIII, p. 284).

(5) Matthes. *Ueber Eiweiszkösper im Urin bei Osteomalacie* (Vereinsbeilage der Deutschen Med. Wochenschrift, n. 13, p. 88, 1896).

(6) Bozzolo. Arch. it. di Clin. Med., 1898.

disurie, paresi intestinale: tutti fatti, che nel loro insieme lasciano pensare ad una comune causa di natura tossica.

Riuscendo a dimostrare, che almeno in grande parte, essi sono da ascrivere all'albumosa di Bence Jones, si sarebbe portato un contributo al capitolo ancora ristretto assai delle azioni tossiche dei materiali proteici primari. Ma, a mio avviso almeno, la ricerca avrebbe avuto anche un altro effetto: quello di rendersi punto di partenza per nuove indagini sulle funzioni del midollo delle ossa.

Il midollo delle ossa è uno dei tessuti, sulle funzioni dei quali possediamo ancora oggi limitatissime cognizioni. Sebbene, come rileva il Luciani nel suo classico trattato, il midollo abbia acquistato per gli studi del Bizzozzero e del Neumann fino dal 1868 una importanza capitale fra i tessuti linfoidi, pure non si sa ancora altro, che esso possiede una funzione ematopoietica, la quale si esplica coll'attitudine fagocitaria dei megacacioriti e con quella del tessuto adenoide in rapporto colla formazione di eritroblasti e leucociti. E' stato notato, che i megacacioriti elaborano uno speciale prodotto; ma la destinazione n'è ignota: non è a nostra cognizione, se possa servire per una secrezione interna.

Ora, come è avvenuto di già per alcuni organi, quali la tiroide e le capsule surrenali, non è improbabile, che anche per il midollo delle ossa, lo studio sperimentale delle cui funzioni ha la via interclusa da difficoltà meccaniche considerevoli, avvenga, che l'esame dei casi patologici apra la via alle cognizioni della fisiologia.

E sotto questo punto di vista riuscirà molto utile un più ampio studio dei casi di sarcomatosi multipla delle ossa: nei quali si hanno imitazioni e distruzioni del midollo osseo.

In questo ordine di idee mi parve, che una delle prime cose da stabilire fosse precisamente la tossicità dell'albumosa di Bence Jones, onde sapere se le lesioni funzionali in quella malattia fossero secondarie all'alterazione del midollo osseo; nel qual caso resterebbe libero il campo a varie ipotesi, le quali si dovrebbero trovar concordi nell'ammettere pel midollo la elaborazione di speciali sostanze complesse ed il loro passaggio nel sangue (1).

Le ricerche da me fatte si sono estese alle rane, alle cavie, ai conigli ed al cane: sono state limitate, perchè in seguito alla morte della malata è venuta meno la sorgente del materiale.

Per amor di brevità nel seguito del lavoro indicherò colle iniziali A. B. J. l'albumosa di Bence Jones.

(1) Non è a dimenticare che qualche autore, fra cui anche il REACH, ritiene, che l'albumosa si formi entro ai focolai sarcomatosi, e qualche altro che derivi dall'albumina dell'alimentazione.

L'A. B. J. è stata raccolta dalle urine di una signora di 62 anni; nella quale da un primo focolaio sarcomatoso dell'omero destro si era avuta una diffisione della malattia alle vertebre, alle costole, alle ossa degli arti e al mascellare superiore destro. L'A. B. J. venne precipitata mediante trattamento con alcool nelle proporzioni 2 : 1 indicate dal Magnus-Levy come le più appropriate. Lavata e rilavata per decantazione fino a che non si sentiva più odore di alcool, era disciolta in soluzione diluita di ossido idrato di sodio, filtrata e usata per iniezioni. Per togliere poi il dubbio, che fosse impura per albumotossine o ptomaine, dubbio, che poteva insorgere dopo le osservazioni del Friquet (1) sulla tossicità dei peptoni o degli albumosi, fu assoggettata anche a dialisi per 36 e più ore: la dialisi era sostenuta senza che avvenisse precipitazione.

Forse è superfluo, che dichiari di aver identificato il corpo come A. B J.; esso dava la caratteristica coagulazione a 50°-58° e scoagulava a temperature superiori, e reagiva all'acido nitrico nel modo indicato da chi lo ha precedentemente studiato. Il modo di precipitare con alcool, con solfato d'ammonio corrispondeva a quanto è già conosciuto per l'A. B. J.

Passo senz'altro ad esporre i risultati delle esperienze.

A. — Ricerche sulle rane.

Gli animali assoggettati all'iniezione nel cavo peritoneale di soluzioni di A. B. J. furono in numero di 19. Le soluzioni erano fatte in acqua distillata con aggiunta di piccole quantità di NaOH: si iniettarono da 0.7 a 2 cc. di liquido così preparato: acqua distillata gr. 14 — soluzione N/10 NaOH gr. 4: albumosa B. J. gr. 3 (peso fresco).

L'osservazione si limitò a rilevare le modificazioni nello stato generale: perciò è inutile riprodurre i verbali delle singole esperienze. E' sufficiente di indicare che i fenomeni più salienti consistettero in una laxitudo, che insorgeva in genere dopo 10-15' dall'iniezione, accompagnata ad apatia. L'animale non si moveva più spontaneamente, e in modo molto torpido, se fortemente eccitato. Si poteva con tutta facilità rovesciarlo sul dorso senza che tentasse di riprendere la posizione normale. La respirazione si faveva più profonda: qualche volta anche più frequente ma di poco: vi era dilatazione dei vasi cutanei: il cuore aveva un impulso più forte e posto a nudo compariva dilatato e ripieno di sangue bluastro. E' stata notata anche la facilità dell'esaurimento neuromuscolare: cioè l'animale eseguiva movimenti di reazione agli stimoli esterni gradatamente minori e rapidamente decrescenti per sveltezza ed energia.

Questo stato di laxitudo andava dileguandosi in modo da scomparire nello spazio di un'ora e anche meno. Non si avevano reliquati tardivi.

B. — Ricerche sui conigli e sulle cavie.

I. — Coniglio di gm. 800. Alle ore 11 ha temperatura rettale 38°.1 e respiro 84 per minuto. Si iniettano nel peritoneo gm. 3.5 di soluzione A. B. J. lavata ripetutamente dopo la precipitazione : l'iniezione termina alle ore 11.10.

---

(1) Compt. rend. de l'Ac. des Sciences de Paris. CXXIV, p. 1371.

Alle ore 11.45 temperatura 37°.4, respiro 86.

L'animale è intontito, emette due volte l'orina.

Alle ore 12.15 temperatura 37°.5, respiro 86.

Alle ore 15 temperatura 39°.4, respiro 118.

Alle ore 19 temperatura 38°.5, respiro 132.

Nel giorno successivo l'animale era in condizioni normali.

II. — Coniglio di gm. 850. Alle ore 11 ha temperatura rettale 38° e respiro 80 per minuto. Alle ore 11.15′ riceve per iniezione endoperitoneale gm. 1.80 della stessa soluzione che ha servito nella precedente esperienza.

Alle ore 11.46 temperatura 38°.4, respiro 98.

Emissione d'orina: l'animale è meno intontito del precedente: i vasi sanguigni dei padiglioni dell'orecchio sono dilatati.

Alle ore 12.15 temperatura 38°, respiro 95.

Alle ore 15 temperatura 38°.9, respiro 114.

Alle ore 19 temperatura 38°.8, respiro 92.

Già a quest'ora l'animale si era ristabilito, si cibava volentieri.

III. Due giorni dopo aver fatta la 1ª esperienza, ripeto sullo stesso coniglio l'iniezione, portando la quantità di liquido a 7 cmc. La soluzione era stata nel frattempo conservata in ghiaccio.

La temperatura, che era a 38°.2, scese dapprima a 36°.9, per salire, dopo due ore dall'iniezione, a 39°1, con 82 respiri per minuto: e rimase, con piccole oscillazioni, tutta la sera a tale grado: il respiro toccò il 115 per minuto. Al mattino successivo la temperatura era ritornata a 38°.2.

IV. — Nello stesso modo che per l'esperienza precedente, si opera col coniglio che aveva servito per l'esperienza II. Da 38°.7 la temperatura salì a 39°.6, ripiegando poi a 38°.9, e nel mattino successivo a 37.7: il respiro da 76 crebbe fino a 112. Si notò intontimento e arrossamento delle mucose.

V e VI. — Le esperienze si fanno sopra due cavie, una di gm. 600, l'altra di gm. 320. La prima riceve nel peritoneo 7 cmc. di soluzione A. B. J. dializzata, e l'altra 3.5 cmc. di soluzione A. B. J. semplicemente lavata.

La temperatura rettale prima dell'iniezione era nella cavia grande 38°.2 e nella cavia piccola 38°.5.

20′ dopo l'iniezione era nella cavia grande 37°.4 e nella piccola 37°.6.

50′ dopo l'iniezione era nella cavia grande 38°.2 e nella piccola 38°.3.

80′ dopo l'iniezione era nella cavia grande 39° e nella piccola 37°.7.

2 ore dopo l'iniezione era nella cavia grande 38°.8 e nella piccola 37°.5.

4 ore dopo l'iniezione era nella cavia grande 37°.3 e nella piccola 37°.

9 ore dopo l'iniezione era nella cavia grande 38°.4 e nella piccola 37°.3.

12 ore dopo l'iniezione era nella cavia grande 38°.2 e nella piccola 38°.9.

Gli animali emisero l'urina poco dopo l'iniezione: ebbero dei brividi e mostrarono dell'intontimento, che a poco a poco dileguò.

***

VII e VIII. — Trascorsi 6 giorni dalle precedenti esperienze, essendosi gli animali pienamente ristabiliti, ho iniettato nuovamente nel peritoneo della due cavie gm. 7 nella maggiore e gm. 3.5 nella minore di soluzione A. B. J. dializzata. Comparvero anche qui tremori e intontimento: nella cavia maggiore la temperatura scese dapprima da 38°.1 a 36°.5 per risalire poi rapidamente a 39° e 39°.4 mantenendovisi per oltre due ore: nella cavia più piccola la temperatura scese anche da 36°.8 a 35°.9 per risalire a 38°.1, ripiegando dopo tre ore a 37°.4 e nel mattino successivo a 36°.9.

*
* *

Per quanto riguarda la concentrazione delle soluzioni adoperate in queste ricerche, è da avvertire che esse davano un residuo solido di 0.8-1 %.

C. — Ricerche sul cane.

I. — Cane di 7 chilogrammi, vispo e ben nutrito.

E' legato sul tavolo di vivisezione alle ore 15. Ha temperatura 38°.9, polso 76, respiro 20 per minuto.

Si fa una inezione endoperitoneale di gm. 7.14 di una soluzione di A. B. J.; il residuo solido di una eguale quantità fu successivamente determinato in gm. 0.1555. Slegato subito dopo, l'animale si sdraia sul pavimento. Un quarto d'ora dopo compare una certa irrequietezza: l'animale gira qua e là colla coda bassa e di tanto in tanto s'accovaccia pesantemente. Venti minuti dopo l'iniezione emette feci giallastre, semiliquide. Alle ore 15.21 la temperatura è a 38°.7, polso 74, respiro 20, lamentoso. Comparisce qualche tremore generalizzato.

Alle ore 15.30 si accentua l'atteggiamento a sofferenza: l'animale appare anche intontito.

Alle ore 15.40 è sempre più spiccata la posizione di abbandono. Temperatura 38°.4, polso 84, respiro 22.

Alle ore 15.50 l'animale vomita massa liquida vischiosa con frammistovi del pane non digerito.

Alle ore 16 temperatura 37°.6, polso 92, respiro 20.

Alle ore 16.35 temperatura 38.5, respiro 21.

Alle ore 16.55 temperatura 39.2, respiro 23.

Alle ore 17.15 temperatura 39.3, respiro 21.

Alle ore 17.45 temperarura 39.3, respiro 19.

Alle ore 18.15 temperatura 39.2, polso 74, respiro 17.

Alle ore 19 temperatura 39.9, respiro 20.

Alle ore 20 temperatura 39.1, polso 86, respiro 14.

A quest'ora l'animale conservava ancora l'aspetto sofferente: gridava ad ogni tocco.

Il giorno dopo stava bene.

II. — Cane di 6 chilogrammi, in buono stato. Legato sull'apparecchio di contensione alle 15.15′ presenta temperatura rettale di 38°.9, polso 98, respiro 24 al minuto. Riceve per iniezione endoperitoneale gm. 6.5 di soluzione A. B. J. di recente preparata: uguale quantità di soluzione lasciò un residuo solido di 0.151 gm. pari al 2.32 %.

Subito dopo l'iniezione compare una certa agitazione e poi debolezza del treno posteriore. L'animale si accovaccia e cominciano i brividi.

Alle ore 15.30′ temperatura 38°.5, respiro 20.

L'animale si sdraia in abbandono colla testa appoggiata sul pavimento: i brividi si fanno più forti.

Alle ore 15.45′ temperatura 37°.9, polso 128, respiro 14.

Alle ore 16 temperatura 38°.8, polso 128, respiro 22.

Alle ore 16.20′ temperatura 38°.8, polso 120, respiro 17.

I brividi diventano fortissimi.

Alle ore 16.45′ temperatura 39°.2, respiro 30.

Alle ore 17.5′ temperatura 39°.8, respiro 22.

Alle ore 17.30′ temperatura 39°.6, respiro 21.

Alle ore 18.15′ temperatura 39°.4, polso 152, respiro 18.

L'animale apparisce un poco più sollevato.

Alle ore 19 temperatura 39°.9, polso 100, respiro 23.

Alle ore 21 temperatura 38°.5, respiro 12.

Alle ore 22 temperatura 38°.2, polso 102, respiro 12.

Il giorno dopo l'animale stava bene.

III. — Cane di 7 chilogrammi, ben nutrito. Alle ore 15.30′ ha temperatura rettale di 38°.9. Alle 15.45′ riceve per iniezione nel peritoneo gm. 0.150 di A. B. J. (peso secco) in 7 cmc. di acqua.

Alle ore 16 temperatura 38°.9.

L'animale guaisce fortemente come fosse preso da forti dolori in tutto il corpo.

Alle ore 16.30′ temperatura 38°.1

L'animale ha vomitato e defecato: ha avuto qualche brivido, resosi più accentuato alle 16.50 nella quale ora la temperatura era a 38°.2, il respiro a 20 per minuto.

Alle ore 17.20′ temperatura 38°.8, respiro 23.

Alle ore 17.45′ temperatura 39°.1, respiro 23.

Alle ore 18.15′ temperatura 39°.3, respiro 23.

Alle ore 18.45′ temperatura 39°.1, respiro 24.

Alle ore 19.15′ temperatura 39°.1, respiro 24.

Alle ore 21 temperatura 39°.

Nel mattino successivo l'animale stava bene: aveva temperatura rettale ancora a 38°.8.

IV. — Cane di 5 chilogrammi, molto robusto. Questa esperienza decorre parallela a quella precedente: soltanto invece che iniettare l'A. B. J. semplicemente lavata, la si inietta dopo 2 giorni di dialisi. La concentrazione della soluzione è la stessa.

Alle ore 15.30′ la temperatura rettale è 38°.6. L'iniezione ha luogo alle ore 15.47′. Alle ore 16 la temperatura è di 38°.8.

L'animale è irrequieto: poco dopo vomita e defeca come l'altro animale, e poi è preso da forti brividi.

Alle ore 16.30′ temperatura 38°.5.

Alle ore 16.45, respiro 17.

Alle ore 16.50, temperatura 38°.

Alle ore 17.20 temperatura 38°.7, respiro 20.

Alle ore 17.45 temperatura 39°.0, respiro 20.

Alle ore 18.15 temperatura 39°.4, respiro 22.

Alle ore 18.45 temperatura 39°.5, respiro 22.

Alle ore 19.15 temperatura 39°.6, respiro 22.

Alle ore 21.00 temperatura 38°.8, respiro 17.

Il giorno dopo l'animale era rimesso del tutto con temperatura di 38.1.

V. — Cane di 6.5 chilogrammi. Alle ore 15.35 ha temperatura rettale di 37°.9. Alle ore 15.40 si pratica una iniezione nel peritoneo di una soluzione di gm. 0.65 (peso secco) di A. B. J.

Alle ore 15.55′ temperatura 37°. L'animale comincia ad avere dei brividi e si mostra intontito. Vomita muco giallastro. Alle ore 16.35 la temperatura è a 38°.1; l'animale non si regge più, ha brividi molto forti.

Alle ore 16.55 la temperatura è di 38.8 e sale progressivamente così da toccare alle 10.10 il 40°.4, poi scende e alle 20.45 è a 39°.1.

La mattina dopo si trova 38°.5 e alla sera 38°. L'animale è in ottime condizioni.

VI. — Cane di 5 chilogrammi. Alle ore 10 ha temperatura rettale di 37°.5. Viene legato sul tavolo di vivisezione: si scoprono l'arteria carotide e la vena giugulare: sulla prima s'innesta un manometro per lo studio della pressione sanguigna: per la seconda si iniettano lentamente 50 gm. di soluzione contenenti gm. 0.80 A. B. J. dializzata (peso secco). La iniezione termina alle ore 11. La temperatura rettale alle 11.30 è di 38°.3 ed il respiro è salito da 15 atti iniziali a 22. Alle ore 12 temperatura 39°.2, respiro 40 e così pure alle ore 15. In seguito la temperatura cominciò a decrescere cosicchè alle ore 18.20 era 37°.9. Si mantenne invece la dispnea. Nella mattina successiva l'animale fu trovato morto.

VII. — Cane di 7 chilogrammi, bene nutrito e vivace. Ha alle 16 temperatura rettale di 38°. Si iniettano per la giugulare 3 cm. di soluzione di A. B. J. L'animale traversa un periodo breve di agitazione, ma poi diventa apatico, sonnolento: la temperatura sale lentamente a 39°.4; il respiro non si modifica sensibilmente, il polso sale da 79 a 98 per minuto. Le condizioni restano invariate fino a tarda sera.

Il giorno successivo l'animale era ancora svogliato. ma al terzo dì aveva ripreso lo stato normale.

Da quanto sopra è riferito risulta, che l'A. B. J. è tossica per le rane, per le cavie, per i conigli e per il cane. Iniettata nel cavo peritoneale essa ha provocate in tutti questi animali delle alterazioni nel funzionamento di diversi apparecchi. In tutti indistintamente sono state notate turbe nervose, consistenti in un abbattimento del sentorio e delle forze, che nel cane fu spesso preceduto da eccitamento con carattere dolorifico: probabilmente ad abnormi eccitamenti del simpatico e del vago sono da attribuire le evacuazioni alvine ed il vomito, verificati nel cane: e forse ad irregolare funzionamento delle rispettive innervazioni sono da attribuire la tachicardia, la dispnea, i disturbi vasomotori. La iniezione di A. B. J. ha avuto per seguito negli animali a sangue caldo una diminuzione transitoria di temperatura seguita da innalzamento febbrile con accompagnamento di brividi più o meno spiccati.

L'azione tossica è stata in un solo caso letale; in questo era stata fatta l'iniezione endovenosa di quantità rilevanti dell'A. B. J.: in tutti gli altri animali la sintomatologia di intossicazione è andata rapidamente dileguando: più presto nelle rane, meno nel cane; la transitorietà dell'azione sta probabilmente in rapporto coll'eliminazione dell'A. B. J per parte degli emuntori, specialmente per quello renale. L'A. B. J. fu più volte riscontrata nell'urina dei conigli e dei cani assoggettati all'esperimento.

Visto, che nella sarcomatosi multipla delle ossa si è sempre osservata una estrema debolezza generale, e spesso una febbre intermittente con disturbi respiratorî e di circolazione, mi sembra, che si possa dopo quanto è stato esposto concludere, che con tutta probabilità una grande parte dei sintomi di questa malattia è dovuta alla presenza nel sangue circolante dell'A. B. J.

Come si forma e come arriva in circolo risulterà da altre ricerche in un avvenire relativamente lontano, data la estrema rarità dei casi morbosi: nel

frattempo la ricerca chimica e qualche tentativo sperimentale potranno forse spianare la via, indagando se il midollo delle ossa sano o irritato contenga l'A. B. J. o qualche sostanza analoga e ciò in rapporto col quesito, se nella forma morbosa la produzione di esso rappresenti una completa deviazione dalla norma oppure soltanto una diminuzione ovvero una esagerazione dei poteri normali fisiologici.

N.B. — Per un disvio postale non ci sono pervenute le bozze corrette di questo lavoro.

III.

ISTITUTO DELLA R. CLINICA MEDICA DI PADOVA
diretto dal prof. DE GIOVANNI

Contributo allo studio dell'acido ippurico nell'organismo umano

per il dott. FRANCESCO GALDI, aiuto e libero docente.

Sebbene finora non si sia dato gran peso all'acido ippurico nelle ricerche sul ricambio materiale dell'uomo in condizioni normali e patologiche, non è a credere per questo che sia scarsa la letteratura scientifica intorno all'acido ippurico, come apparisce evidentemente da un recentissimo lavoro del Wiechowski, uscito dall'Istituto Farmacologico di Praga (1).

Le questioni riguardanti in genere l'acido ippurico nell'organismo animale acquistarono, senza dubbio, maggiore importanza quando si venne meglio a conoscenza dei processi sintetici dell'organismo stesso, ai quali è pure affidato il compito della difesa contro le sostanze velenose minaccianti la vita. Fra queste sintesi meritano speciale ricordo, oltre quella dell'urea dall'ammoniaca e dall'acido carbonico, la sintesi degli amido-acidi, i quali si originano nell'organismo dal disfacimento della molecola albuminoidea e si eliminano dopo essersi combinati con differenti corpi aromatici.

E' noto che agli amido-acidi appartengono la cistina, la glicocolla e l'ornitina; ma finora non si conoscono che le sintesi della cistina e della glicocolla. E' notissimo poi che la glicocolla, in virtù dei processi sintetici, si accoppia nell'organismo con l'acido benzoico per eliminarsi sotto forma di acido ippurico; il qual fatto fu scoperto da Keller e Wöhler (2), dopo che Liebig ebbe confermato nel 1829 l'esistenza dell'acido ippurico nell'urina

(1) *Die Gesetze der Hippursäure*, Hofmeister's Zeitschrift für die gesammte Biochemie, Bd. VII, Heft 4/6, 1905.

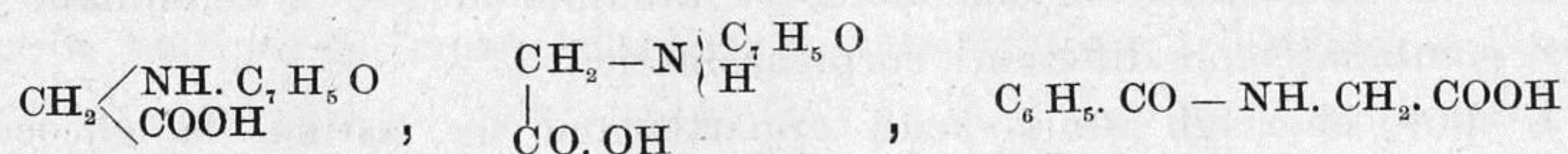
(2) Liebig's Annalen der Chemie und Pharmakologie, 43, 108; 65, 336.

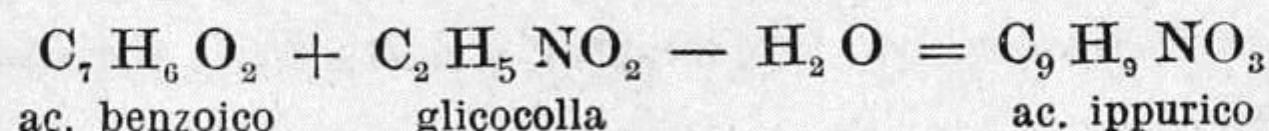
degli erbivori, determinandone anche la composizione chimica, e l'ebbe poi nel 1844 riscontrato la prima volta nell'urina dell'uomo. La vera scoperta però dell'acido ippurico va dovuta al Rouelle, che sul cadere del secolo XVIII lo trovò nell'urina delle vacche e dei camelli.

I problemi che hanno tenuto il campo negli studi relativi all'acido ippurico sono stati fondamentalmente due: 1° l'origine della glicocolla e dell'acido benzoico; 2° il luogo della loro sintesi nell'organismo. — Come argomenti secondari, si è cercato anche di studiare i disturbi della sintesi in virtù di processi morbosi, nonchè il fenomeno della distruzione dell'acido ippurico nelle differenti specie animali in condizioni patologiche. Per quanto concerne la prima delle due questioni importanti, se tiriamo la somma degli scopi propostisi dagli autori e dei risultati ottenuti, ci accorgiamo facilmente che non si dette sempre l'importanza che singolarmente spettava alla glicocolla ed all'acido benzoico, per cui alcune volte si tenne calcolo quasi esclusivamente del solo acido benzoico, altre volte invece l'attenzione si rivolse in maniera quasi assoluta alla glicocolla. E ciò tanto più chiaro apparisce, quanto più si considerino i rapporti che gli autori hanno stabilito fra la quantità dell'acido ippurico eliminato dai diversi animali e il differente genere di alimentazione, a cui questi sono abituati.

Si continua a leggere ancor comunemente nei trattati che l'acido ippurico è in relazione con la dieta vegetale per la quantità dell'acido benzoico che per mezzo di questa dieta entra nell'organismo. Senz'alcun dubbio, guardando un po' le formole razionali dell'acido ippurico, ci si convince che una gran parte di esso va dovuta all'acido benzoico, essendo nella molecola dell'acido ippurico la parte carboidrata di gran lunga superiore alla parte azotata.

Infatti, tenendo presenti le formole dell'acido benzoico $C_6 H_5 . COOH$ e della glicocolla $CH_2 . NH_2 . COOH$, la formola bruta dell'acido ippurico $C_9 H_9 NO_3$ può esprimersi sotto tre simboli razionali:

$$CH_2 \begin{cases} NH . C_7 H_5 O \\ COOH \end{cases} , \quad \begin{array}{l} CH_2 - N \begin{cases} C_7 H_5 O \\ H \end{cases} \\ | \\ CO . OH \end{array} , \quad C_6 H_5 . CO - NH . CH_2 . COOH$$

i quali dimostrano evidentemente ciò che innanzi si diceva. D'altro canto è bene anche ricordare che la sintesi della glicocolla e dell'acido benzoico in acido ippurico avviene con la perdita di una molecola di acqua, ossia mediante un processo di disidratazione:

$$\underset{\text{ac. benzoico}}{C_7 H_6 O_2} + \underset{\text{glicocolla}}{C_2 H_5 NO_2} - H_2 O = \underset{\text{ac. ippurico}}{C_9 H_9 NO_3}$$

Ma non deve credersi che tutta la parte non azotata dell'acido ippurico derivi da componenti aromatici dell'alimentazione vegetale, altrimenti non

potremmo spiegarci l'acido ippurico dei carnivori. Già Salkowski (1) affermò che l'acido benzoico deriva, nei processi putrefattivi del tenue intestino, dall'acido fenilpropionico, il quale a sua volta, come l'acido fenilacetico, proverrebbe dalla tirosina. La tirosina dunque sarebbe la sorgente dell'acido benzoico, come è effettivamente la madre degli ossiacidi e dei fenoli, che traggono tutti quanti la loro origine dalla scomposizione della sostanza albuminoidea. Ma in seguito fu provato che fra i prodotti della tirosina non si osservano gli acidi fenilacetico e fenilpropionico, mentre Schotten (2) dimostrò che l'acido benzoico si origina dall'acido α-amidofenilpropionico, il quale, analogamente alla tirosina, deve considerarsi come un prodotto di disfacimento dell'albumina. Durante il processo digestivo normale quest'acido brucia quasi completamente: soltanto una piccola parte in virtù dei fenomeni putrefattivi si converte in acido fenilpropionico, che passa nell'organismo per trasformarsi nei tessuti in acido benzoico.

Pochi anni più tardi Baumann (3) confermava l'origine esclusivamente albuminoidea dell'acido benzoico nel tenue dei carnivori, mentre negli erbivori esso può derivare dai composti aromatici degli alimenti; sicchè gli amidoacidi sia per la glicocolla sia per una parte dell'acido benzoico devono considerarsi come le fonti dell'acido ippurico nell'organismo. E poichè gli amido-acidi rappresentano un prodotto catabolico dell'albumina, specie sotto l'influenza dei poteri putrefattivi batterici dell'intestino, ne consegue che lo studio dell'acido ippurico nel ricambio materiale dell'uomo non solo ci illumina un lato dei processi distruttivi delle sostanze albuminoidi, ma serve anche a farci apprezzare sino ad un certo punto la portata delle putrefazioni intestinali. Già conosciamo, ad es., che Wiener (4) pel primo, indi Parker e Lusk (5) e finalmente R. Cohn (6) cercarono di prendere in considerazione l'acido ippurico per giudicare della quantità di glicocolla che si produce nell'organismo.

Intorno al luogo della sintesi Kühne ed Hallwachs (7) sostennero che l'acido ippurico si formasse nell'interno dei vasi epatici, dove il sangue — trovandosi a contatto coi normali costituenti della bile — scomporrebbe l'acido

(1) Berichte der deutsch. chemischen Gesellschaft. Bd. XII, p. 653.

(2) *Ueber die Quelle der Hippursäure im Harn.* Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. VIII, 1883-84, pag. 60.

(3) Cfr. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. X, pag. 131, 1886.

(4) *Ueber das Glykokoll als intermediäres Stoffwechselprodukt.* Archiv. für exper. Path. und Pharmak. Bd. XL, p. 313, 1897.

(5) *On the maximum production of Hippuric acid in rabbits.* Americ. Journal of Physiol. Vol. III, n. 9, 1900.

(6) *Ueber den Glykokollvorrat des thierischen Organismus.* Festschrift für Jaffé, p. 321. Cfr. anche: Prager med. Wochenschrift, 5, 27 (1902), ed Archiv. für experim. Path. und Pharmak. Bd. XLVIII, p. 177, 1902.

(7) *Ueber die Entstehung der Hippursäure.* Virchow's Archiv. Bd. 12, p. 386, 1857.

glicolico e formerebbe l'acido ippurico. Meissner e Shepard (1) sostennero che il luogo di produzione dell'acido ippurico fosse il rene, escludendo che la sostanza potesse formarsi nelle ghiandole sudoripare, dove sette anni prima Meissner stesso aveva riscontrato dell'acido ippurico (2). Oltre a ciò questi autori non trovarono mai acido ippurico nel sangue normale.

Le prime ricerche più accurate e più estese su quest'argomento furono eseguite da Bunge e Schmiedeberg (3) nel 1877. Dalle loro esperienze, massime sulle rane, si ricava che il fegato non rappresenta per lo meno il solo organo formatore dell'acido ippurico: nel sangue delle rane, prima dell'iniezione di acido benzoico, mai si riuscì a dimostrare la presenza di acido ippurico. Ma dalle esperienze praticate sul cane risultò che nell'organismo di questo animale soltanto il rene è deputato alla funzione sintetica in questione. Isolando i reni e facendovi passare del sangue con una circolazione artificiale, mentre il sangue conteneva acido benzoico e glicocolla, la sintesi aveva luogo ugualmente, e questa proprietà si conservava da 2 a 24 ore dopo la morte dell'animale. Su questa funzione sintetica del rene le emazie avrebbero una parte importante, servendo da portatrici di ossigeno.

Gli studi di Bunge e Schmiedeberg destarono un grande interesse e son rimasti come un caposaldo in letteratura. Ben presto furono pienamente confermati da Hoffmann (4), ed un anno più tardi Jaarsveld e Stockvis (5), dell'Istituto patologico di Amsterdam, si prefissero lo scopo d'indagare principalmente se l'organismo umano, affetto da una malattia renale, perda più o meno il suo potere di trasformare in acido ippurico l'acido benzoico intro dotto, e se ci siano differenze, sotto questo punto di vista, tra le diverse malattie renali. In tal modo si sarebbero sottoposti a novella prova, e nell'organismo dell'uomo, i risultati di Bunge e Schmiedeberg innanzi riferiti. E le ricerche istituite con questo indirizzo menarono all'importante conclusione che le affezioni renali disturbano in maniera cospicua la formazione dell'acido ippurico dall'acido benzoico appositamente introdotto nell'organismo, e che la nefrite parenchimatosa ostacola più di ogni altra affezione la sintesi ippurica, mentre la nefrite cronica interstiziale primaria quasi non la compromette addirittura. Gli autori non escludevano peraltro che la sostanza potesse formarsi in altri focolai organici oppure che ci fossero delle modalità, sebbene ancora ignote, di scomposizione dell'acido ippurico.

---

(1) *Untersuchungen über die Bildung der Hippursäure.* Hannover, 1866.

(2) *De sudoris secretione.* Diss. Leipzig, 1859.

(3) *Ueber die Bildung der Hippursäure.* Archiv. f. experim. Path. u. Pharmak. Bd. VI, pag. 233, 1877.

(4) *Ueber die Hippursäurebildung in der Niere.* Archiv. für exper. Path. u. Pharmak. Bd. VII, pag. 233.

(5) *Ueber den Einfluss von Nierenaffektionen auf die Bildung von Hippursäure.* Archiv. für exper. Path. und Pharmak. Bd. X, pag. 268, 1878.

Da una ricerca però di Jaarsveld e Stockvis risulta assai chiaro che, oltre al rene, anche il fegato e l'intestino son capaci di produrre acido ippurico; del resto già Kühne ed Hallowachs avevano notato che, introducendo per via gastrica acido benzoico e glicocolla, avveniva la sintesi dell'acido ippurico, ciò che invece non accadeva iniettando le sostanze per via ipodermica, ossia escludendo dal campo dell'esperienza il fegato e l'intestino. Essendo rimasto in sospeso qual parte potesse avere l'intestino nella produzione dell'acido ippurico, Jaarsveld e Stockvis pensarono di toccare più da vicino la questione, e in due ricerche eseguite su due conigli dimostrarono che, introducendo nello stomaco dell'acido benzoico (1-1 ½ gr.), si trovava dell'acido ippurico nel contenuto gastrico e nel contenuto del tenue, mai invece nel crasso, mentre il sangue non ne presentava affatto o le urine ne contenevano solamente delle tracce.

Essi dunque potettero concludere che l'*intestino tenue, almeno pei conigli, è un focolaio di produzione dell'acido ippurico.*

Gli studi che son venuti in seguito non ci hanno portato alcuna luce sull'eventuale parte che avrebbe l'intestino nella produzione dell'acido ippurico: Salomon però, che lavorava sotto la direzione di Salkowski, ebbe a notare che anche i conigli nefrectomizzati sono in grado di produrre acido ippurico, il che veniva a confermare la possibilità d'un'altra stazione di origine (1).

Essendo le cose in questi termini, a me non parve priva d'interesse la indagine dell'acido ippurico nelle feci dell'uomo per la parte che prende l'intestino alla produzione della sostanza in discorso; e tanto più mi sembra importante una simile ricerca, in quanto non solo intorno all'acido ippurico, ma anche intorno all'acido benzoico non si trova nulla registrato nell'opera di Schmidt e Strasburger sulla composizione delle feci dell'uomo in condizioni normali e patologiche (2).

Era necessario, anzitutto, studiare il metodo che meglio convenisse in questo genere di ricerca, per cui tre principali difficoltà si presentavano: la estrazione dell'eventuale acido ippurico dalla massa fecale, la liberazione dai sali delle feci e specialmente dai fosfati e l'eliminazione quanto più si potesse completa della sostanza colorante. L'estrazione delle feci con l'acqua calda rappresenta un processo lunghissimo per la stentata filtrazione, che impiega alcune volte dei giorni, nè dà affidamento di essere completa; perciò ho preferito di estrarre con l'alcool, il quale scioglie benissimo l'acido ippurico e filtra poscia con la maggiore rapidità. Per la questione dei sali fecali ho trovato utile la precipitazione del filtrato alcoolico con una miscela baritica, già

(1) *Ueber den Ort der Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser.* Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. III, 1879, pag. 365.

(2) *Die Fäces des Menschen im physiologischen und pathologischen Zustande.* Berlin, 1901.

raccomandata da Rem-Picci (1), anche perchè contemporaneamente all'eliminazione dei sali in genere e dei fosfati in ispecie si eliminano anche i grassi (Hoppe-Seyler), i quali in misura più o meno notevole esistono sempre nelle feci. Non è possibile poi liberare le feci dalla stercobilina mercè il solfato ammonico, essendovi sempre il pericolo che composti ammoniacali, malgrado i successivi trattamenti del metodo, vadano ad inquinare la massa dell'acido ippurico e ne disturbino la determinazione dall'azoto totale. Per conseguenza bisogna limitarsi all'uso del carbone animale con quelle modalità che meglio ho trovate corrispondenti allo scopo e che saranno subito indicate.

Ho seguito, del resto, come traccia il metodo di Bunge e Schmiedeberg, che si è sempre dimostrato il più attendibile nel complesso delle ricerche degli osservatori posteriori. Escogitato per l'acido ippurico dell'urina, esso consiste nella neutralizzazione di questa con carbonato sodico, riduzione del volume a bagnomaria, precipitazione con alcool assoluto, evaporazione del filtrato, soluzione del residuo acidificato in etere acetico e trattamento finale con l'etere di petrolio, che scioglie l'acido benzoico ed i grassi, lasciando invece insoluto l'acido ippurico. Un appunto mosso a tal metodo da Jaarsveld e Stockvis non merita alcuna importanza operandosi sulle feci: questi autori infatti osservarono che l'etere acetico trattiene, insieme con l'acido ippurico, anche l'urea, e quindi proposero di trasformare l'acido ippurico in acido benzoico mercè l'ebollizione per $^1/_4$-½ ora in 10-20 cmc. di una forte soluzione di soda dopo un primo trattamento con l'etere di petrolio, da cui a parte si determina l'acido benzoico libero. Sciogliendo di bel nuovo in etere di petrolio il residuo dell'ebollizione con soda, si determina l'acido benzoico combinato nella molecola dell'acido ippurico.

Avvertirò che è preferibile operare sempre sulle feci fresche in vista di possibili scomposizioni da parte di processi fermentativi e putrefattivi troppo spinti che insorgono dopo qualche tempo nelle masse fecali. Questi processi, come è noto, son capaci anche di far variare la reazione delle feci, la quale peraltro non è costante nemmeno allo stato normale, quantunque in genere possa affermarsi che a dieta regolare e a digestione normale non si discosta molto dalla reazione neutra. Si è detto così implicitamente che sulla reazione delle feci esercita un'influenza anche il genere di alimentazione, oltre lo stato del tubo gastro-enterico propriamente detto, considerato nel suo chimismo, nel suo contenuto batterico e nelle condizioni anatomiche della parete. Tutto questo assume importanza quando si pensi che van de Velde e

(1) *Su di un nuovo metodo per la determinazione dell'acido ippurico nell'urina dell'uomo.* Archivio di Farmacologia sperimentale e scienze affini. Vol. I, 1902, pag. 7. — Il Rem-Picci si serviva di una miscela baritica costituita da una soluzione al 5% di cloruro di bario saturata d'idrato di bario, ed operava aggiungendola a caldo sull'urina.

Stockvis (1) parlarono di scomposizione dell' acido ippurico nei liquidi alcalini, specialmente poi nei liquidi albuminosi, per un'azione quasi fermentativa che si manifesterebbe in maniera più distinta e spiccata a temperatura del corpo. Una azione simile si ha pure con l'ebollizione.

Ed ora vengo alla descrizione del metodo:

E' preferibile lavorare sull'intera massa delle feci delle 24 ore, a meno che queste non siano addirittura abbondantissime, come succede ad es. con un'alimentazione copiosa a base di vegetali. La massa vien triturata finamente in un mortaio con alcool a 90°, richiedendosene in media da 300 a 400 cmc. Si filtra attraverso filtro riccio, in cui si è messo un po' di carbone animale impregnato di alcool. E' utile triturare il filtro con la poltiglia residua ed estrarre di bel nuovo con piccola quantità di alcool. Riuniti i due filtrati, si precipita il tutto con una miscela baritica, fatta di due volumi di soluzione satura a freddo di cloruro di bario ed un volume di soluzione di barite caustica ugualmente satura a freddo. In media potrà usarsi un volume di miscela baritica per un egual volume di filtrato alcoolico. L'acido ippurico, come faceva notare il Rem-Picci, passa nel filtrato come un sale di bario.

Dopo qualche tempo (un' ora all' incirca) si filtra. Dal filtrato si precipita la barite con una soluzione al 20 % di acido solforico, si filtra e si lava il filtro con acqua bollente acidulata. L'acido ippurico passa come tale nel filtrato, il quale si rende neutro con un po' di carbonato di sodio. Vi si aggiunge allora una discreta quantità di carbone animale, si agita bene e si mette ad evaporare a bagnomaria in una capsula di porcellana fino a quasi completa secchezza. Si avverte che non bisogna molto esagerare col carbone animale, perchè esso è capace di trattenere dell' acido ippurico.

Si riprende allora il residuo con alcool assoluto, cercando infine di trasportare in soluzione le ultime parti con un po' di acqua distillata. Si agita il tutto in un pallone e lo si lascia a riposo per 12 ore. Trascorso questo tempo, il liquido che si raccoglie al di sopra del carbone, apparisce notevolmente decolorato. Si agita quindi novellamente e si filtra. Il filtrato si evapora lentamente a bagnomaria ed al residuo sciropposo si aggiungono 5-10 cmc. di acqua distillata e 2-3 gocce di acido cloridrico. Si agita allora ripetutamente con etere di petrolio (circa 20 cmc.) a leggiero calore (30°-50° C.) e si toglie ogni volta l' etere con una pipetta. Il residuo, liberato così dall' acido benzoico e dai grassi portati via dall' etere di petrolio, si sbatte ripetutamente in un provettone con etere acetico, che si raccoglie ogni volta dopo che è avvenuta la completa sedimentazione.

Evaporato l' etere acetico dopo di averlo filtrato in una capsula, si bolle il residuo — sciolto in acqua calda — con piccola quantità di carbonato di

(1) *Experimentelle Beiträge zur Frage der Hippursäurezersetzung im lebenden Organismus.* Archiv. für exper. Path. u. Pharmak. Bd. XVII, 189.

zinco. Si evapora quindi la soluzione a bagnomaria, si riprende il residuo con alcool, si evapora di nuovo e si agita la parte solida con etere acetico. Filtrato il liquido, lo si addiziona con metà del suo volume di acqua distillata bollente, vi si aggiunge un po' di carbone animale e si digerisce così la miscela per qualche tempo a bagnomaria. Si filtra a caldo ed il filtrato, previa l'aggiunta d'un leggiero eccesso di acido cloridrico, si lascia evaporare a bassa temperatura. Si hanno in tal modo dei cristalli di acido ippurico sotto forma di lunghi aghi trasparenti, brillanti, intrecciantisi fra di loro, oppure sotto forma di colonne e prismi romboidali. Questi cristalli si raccolgono sopra un filtro, si lavano con benzolo e si essiccano all'aria, indi su acido solforico fino a peso costante: da ultimo si pesano alla bilancia di precisione.

E' consigliabile però, allo scopo di non allungare di molto il processo di determinazione quantitativa, la valutazione dell'azoto ippurico, da cui poscia si risale all'acido ippurico. Questa maniera di determinazione fu già proposta da Salkowski (1), ma fu poi meglio indicata da Blumenthal (2), che mise a profitto il metodo di Kjeldahl.

La valutazione dell'acido ippurico dall'azoto avviene nel modo seguente: Si conosce che rispetto all'idrogeno = 1 il peso molecolare dell'acido ippurico è 179; ma poichè nella molecola ippurica entra una sola parte di azoto dal peso 14, si ricava che il peso dell'atomo di azoto sta a quello della molecola ippurica come 1 : 12.785714; ossia per avere dalla quantità di azoto la quantità dell'acido ippurico bisogna moltiplicare il quantitativo di azoto per 12.785714. Dovendosi poi, col metodo di Kieldahl, moltiplicare per 0.0014 il numero dei cmc. di $H_2 SO_4$ (sol. $\frac{N}{10}$) impiegati per ottenere il quantitativo di azoto in grammi, ne segue che per ottenere il valore dell'acido ippurico ugualmente in grammi bisogna moltiplicare il numero dei ccm. di $H_2 SO_4$ per [12.785714 × 0.0014], ossia per 0.0178999996, o finalmente — in maniera più semplice — per 0.0179.

L'uso del carbonato di zinco per favorire la cristallizzazione dell'acido ippurico fu introdotto da Bunge e Schmiedeberg, quando la cristallizzazione non avveniva da una soluzione acquosa, consecutiva, per ordine cronologico di processo, alla prima soluzione in etere acetico di sopra accennata. La soluzione acquosa si ottiene sciogliendo in acqua bollente il residuo dell'evaporazione dell'etere acetico, digerendo con carbone animale e filtrando a caldo. Il primo però a ricorrere ai sali di zinco fu il Loeve, il quale aggiungeva direttamente il solfato di zinco all'urina dei cavalli e riduceva il tutto, senza filtrare, al sesto del volume, precipitando poscia l'acido ippurico con un eccesso di acido cloridrico (3).

---

(1) Cfr. Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. XII.

(2) *Zur Methode der Hippursäurebestimmung*. Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. XL, pag. 339-344.

(3) Cfr. Journal für praktische Chemie, Bd. LXV, p. 269.

L'ippurato di zinco che si forma come corpo intermediario nel metodo da me descritto cristallizza con 5 molecole di acqua — $(C_9 H_8 NO_3)_2 Zn + 5 H_2 O$ — e si scioglie in 4 parti di acqua bollente; l'acido cloridrico, aggiunto in eccesso, come si è detto, mette di bel nuovo in libertà l'acido ippurico e lascia in soluzione il cloruro di zinco.

Se ci contentiamo di una ricerca quantitativa molto prossima al vero e senza la visione dei cristalli, possiamo mettere nel pallone di Kjeldahl sulla fiamma addirittura la soluzione acquosa, concentrata a bagnomaria, derivante dal primo trattamento con etere acetico. Nè può affermarsi che dalla soluzione acquosa i cristalli non si depositino perchè non sempre compariscono subito: bisogna talvolta aspettare qualche giornata e talvolta anche più prima di vederli. Ciò mi è capitato di dover constatare, alcune volte, anche dopo il trattamento col sale di zinco. Non di rado nell'un caso e nell'altro, ma specialmente quando non si ricorre al sale di zinco, si ottiene una massa vischiosa, omogenea, che non è facile portare sul filtro.

Non a caso ho detto che senza usare il sale di zinco il quantitativo dell'acido ippurico può non essere del tutto conforme alla verità. Infatti all'azoto ippurico può unirsi l'azoto dei pigmenti e quello dei derivati scatolici e indolici dell'intestino. Ciò invece non succede quando il metodo di Kjeldahl si applica ai cristalli dell'acido ippurico depurati. L'inquinamento però non assume vaste proporzioni da disturbare notevolmente i risultati dell'indagine.

Con questo metodo ho potuto riscontrare in tutte le feci esaminate, sia di individui normali che di individui ammalati, la presenza di acido ippurico, la cui constatazione veniva fatta sia con l'esame microscopico dei cristalli, sia col forte riscaldamento in un tubo da saggio, dal quale emana un intenso odore di mandorle amare. In alcune ricerche, in cui ho spinto l'esame fino alla determinazione quantitativa dell'azoto, ho riscontrato una media giornaliera di acido ippurico fecale che si aggira intorno ai 16 centigrammi, con un valore di azoto ippurico corrispondente a circa la decima parte dell'azoto totale delle feci. Se teniamo conto che, secondo i trattati, la quantità dell'acido ippurico nell'urina oscilla da 0.169 a 2.17 gr. al giorno, ne segue che la media dell'acido ippurico fecale da me riscontrata coincideva quasi col valore più basso assegnato all'acido ippurico dell'urina e rappresentava nel medesimo tempo su per giù la settima parte della media di questa sostanza nell'urina stessa, che è di 1.169 gr. *pro die*.

Con queste cifre però io non pretendo di stabilire nulla di definitivo, essendo ancor necessarie ulteriori ricerche per risolvere diverse questioni che si presentano alla mente dello studioso. Anzi tutto s'impone la determinazione del rapporto fra l'acido ippurico delle feci e la qualità e quantità dell'alimentazione; nè minore interesse merita il rapporto fra l'acido ippurico e le condizioni del tubo gastro-enterico, specie quelle che riguardano la flora batterica

coi relativi processi di fermentazione e putrefazione. E' utile, in seconda linea, prendere in considerazione e sottoporre anche alle prove sperimentali l'importanza del tubo intestinale di fronte a tutto il complesso del metabolismo ippurico, determinando poscia le relazioni che eventualmente esistono tra la formazione dell'acido ippurico e la funzione del fegato.

Per quanto concerne l'ultimo quesito, si conosce comunemente che il fegato è un produttore di glicocolla, tanto che alcuni credettero, come innanzi si è visto, che l'acido ippurico dell'organismo si formasse addirittura nella ghiandola epatica. Nè gli stessi Bunge e Schmiedeberg, i quali affermarono essere il rene l'organo di formazione dell'acido ippurico, potettero escludere il fegato, a causa della glicocolla, dalla partecipazione cospicua alla genesi dell'acido in discorso. Si sa, infatti, che gli acidi biliari sono delle combinazioni amidoformi dell'acido fellinico e colico con la taurina e la glicocolla. Ma non bisogna, d'altra parte, dimenticare che degli acidi biliari passati nell'intestino tenue la maggior parte si riassorbe per dar luogo a ciò che chiamasi il *circolo degli acidi biliari;* sicchè soltanto una piccola frazione si scompone, in virtù dei processi putrefattivi intestinali, in acido colalico, glicocolla e taurina.

Nè sono mancate, a conforto di ciò, le prove sperimentali. Rosenberg (1) trovò che un cane, in cui la secrezione biliare non si versava nell'intestino per una fistola della cistifellea e resezione parziale del coledoco, eliminava ancora dell'acido ippurico dopo la somministrazione di acido benzoico, mentre Zimmermann (2), appoggiandosi ad alcune ricerche praticate su di un'inferma con fistola biliare, aveva sostenuto che l'acido benzoico non si trasforma in acido ippurico qualora venga somministrato ad un individuo, nel cui intestino non capiti la bile. Del resto, l'osservazione di Rosenberg era stata già fatta parecchi anni prima da Kühne ed Hallwachs, e più tardi Bunge e Schmiedeberg avevano trovato dell'acido ippurico nelle rane a cui si era tolto completamente il fegato.

Per conseguenza, la glicocolla di origine epatica non ha grande importanza, e tanto meno esclusiva, nella genesi dell'acido ippurico. E pure la glicocolla stessa non rappresenta una quantità trascurabile nell'economia animale. Parker e Lusk, valutandola nei conigli digiunanti dalla quantità dell'acido ippurico, trovarono che l'azoto della glicocolla rappresenta il 4.65 % sull'azoto totale eliminato dall'organismo. Ma già questo valore sembra troppo basso al Wiechowski, il quale considera la glicocolla come un prodotto intermediario

(1) *Ueber die Beziehungen zwischen Galle und Hippursäurebildung im thierischen Organismus.* Centralblatt f. inn. Medizin, Bd. XXII, p. 696-698.

(2) *Ueber künstlich beim Menschen erzeugte Glikokollverarmung des Organismus und die Abhängigkeit des Glikokollgehaltes von der Gallensecretion.* Centralblatt f. inn. Medizin, 1901, n. 22, pag. 528.

del ricambio materiale, affermando che il disfacimento dell'albumina *intra vitam* dà luogo ad una quantità di glicocolla maggiore di quella che può formarsi in virtù dei processi idrolitici *in vitro*.

Ora questi processi *in vitro* ci dimostrano che per effetto della putrefazione degli albuminoidi in presenza di acqua e di aria fra i prodotti di scomposizione figura la glicocolla daccanto agli acidi grassi volatili, alla leucina, alla tirosina, all'acido asparaginico, ecc. Sicchè, a prescindere dalla glicocolla che si origina per disfacimento della molecola albuminoidea nel metabolismo dei tessuti e che, secondo alcuni, può anche depositarsi in speciali riserve dell'organismo, quale altra fonte rimane, per la genesi della glicocolla, più cospicua del tubo gastro-enterico, dove la sostanza albuminoide trovasi direttamente esposta ai fenomeni putrefattivi? A me sembra dal complesso dei fatti che si sia tenuto in poco conto questo focolaio e questo modo di origine della glicocolla; senza dubbio sono necessarie a tal proposito nuove ed ampie investigazioni, le quali troveranno il loro addentellato nella dimostrazione dell'acido ippurico nelle feci.

Il posto assegnato alla glicocolla accanto alla leucina ed alla tirosina, come prodotto di scomposizione putrefattiva degli albuminoidi, e l'origine di una parte almeno dell'acido benzoico dall'acido fenilpropionico dimostrano a chiare note che l'acido ippurico deve considerarsi come un indice della putrefazione intestinale.

Con ciò non vuole intendersi certamente che tutto l'acido ippurico dell'organismo riconosca la provenienza intestinale dei suoi costituenti, oppure arrivi a formarsi, come funzione di sintesi organica, nell'intestino. Nè quando si parla d'intestino deve ricorrersi sempre col pensiero alle sostanze alimentari ingerite, dalle quali può anche derivare, in virtù dei processi innanzi ricordati, una parte della glicocolla e dell'acido benzoico; perchè la superficie intestinale è così vasta e la quantità degli sfaldamenti epiteliali e dei residui delle secrezioni è così cospicua, che non fa alcuna meraviglia come anche durante la inanizione l'intestino possa dare tutto il suo contingente alla formazione dell'acido ippurico.

Ma senza andare per le lunghe, la maggior parte degli autori, per via diretta o indiretta, hanno invocato le perturbazioni intestinali come fomite di produzione delle sostanze madri dell'acido ippurico; e l'aumento dell'acido ippurico riscontrato dal Weintrand (1) durante la somministrazione del timo potrebbe essere appunto in rapporto con l'enorme sviluppo dei fenomeni putrefattivi intestinali consecutivi a questo genere di alimentazione, come ebbero, non è molto, a dimostrare Carletti e Peserico (2). Potrebbe ora discutersi

(1) Cfr. Verhandlungen d. Congr. für innere Medizin, 1900.

(2) *Sui rapporti tra la flora intestinale e la eliminazione dell'acido urico per le feci.* Gazzetta degli Ospedali, 1905, n. 88.

quanta parte abbiano le putrefazioni dell' intestino nella genesi diretta dei costituenti dell' acido ippurico *in situ* e quanta parte invece spetti al lavorio dei prodotti tossici assorbiti sul ricambio intraorganico degli albuminoidi; ma è questo un problema che non può risolversi per adesso. Le sostanze tossiche assorbite potrebbero agire benissimo come l' acetato di ammonio, che nelle esperienze del Cohn (1) provocava nell'organismo l' aumento dell'acido ippurico, quando si somministrava nel tempo stesso dell' acido benzoico, non tanto per una sintesi della glicocolla dall' acido acetico e dall' ammoniaca, quanto assai più probabilmente per l' azione distruttrice dell'acetato di ammonio sulla molecola albuminoidea. Una questione di simil genere ci si presenta anche per l'aumento dell'acido ippurico nei processi febbrili, come fu notato dal Lewin (2); in questo caso, in verità, non sappiamo se debba più invocarsi un aumento diretto della distruzione dell'albumina organica sotto l' influenza dell'ipertermia, oppure un'esaltazione dei fenomeni putrefattivi dell'intestino con le conseguenze che da essi derivano.

Le mie indagini che hanno assodato la presenza dell'acido ippurico nelle feci sono lontane dal pretendere d' infirmare la sintesi renale dell' acido ippurico; questa può sussistere benissimo, nonostante ci sia un altro focolaio di produzione anche nell'intestino. Certo è che siamo ancora al buio intorno a molti processi fisiologici, e questo dell' acido ippurico, specialmente per quanto concerne l'uomo, rappresenta in moltissime parti una vera *terra incognita*. Forse gli errori derivano dallo sforzo che si è fatto per indovare in questo od in quell' organo la genesi di sostanze quaternarie, quando si sa che dovunque circola albumina viva è possibile il riscontro di prodotti catabolici consecutivi all'usura vitale dell'albumina medesima. Per ora bisogna raccogliere e registrare i fatti, che attenderanno da una complessità di ricerche il loro giusto commento e la esatta spiegazione; i fatti bene osservati rimangono nella scienza, mentre sono invece caduche le generalizzazioni teoriche da apprezzamenti unilaterali: così oggi più non si fa dipendere la formazione dell' acido ippurico esclusivamente dalla dieta vegetale, nè per quanto concerne la sintesi dell' acido benzoico con la glicocolla può pensarsi al rene soltanto. Ecco il portato delle nuove vedute nel campo della chimica dell'organismo da un punto di vista biologico e naturalistico.

Tutto ciò trova il suo appoggio nelle ricerche qui ora esposte, le quali accrescono sempre più l' importanza dell' intestino rispetto al chimismo organico. Ma questo forse è il punto di riferire il risultato d'un saggio sperimentale che ho tentato nel corso delle ricerche medesime. Ho voluto vedere cioè se,

(1) *Zur Frage der Glykokollbildung im thierischen Organismus*. Archiv für exper. Path. u. Pharmak., Bd. 53, Heft 3-6.

(2) *Beiträge zur Hippursäurestoffwechsel des Menschen*. Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 42, 1901, pag. 371.

mettendo insieme una certa quantità di glicocolla ed acido benzoico a contatto con della sostanza fecale per alcuni giorni ad una temperatura di poco inferiore a quella del corpo, si formasse dell'acido ippurico. In capo a 5 giorni la massa ben commista fu estratta con alcool, e fu poscia seguito l'intero procedimento che trovasi indicato nel metodo suesposto. All'esame microscopico riscontrai dei magnifici cristalli di acido ippurico. Si potrebbe in verità obiettare che la sintesi si fosse prodotta mercè qualcuna delle manipolazioni necessarie all'attuazione del metodo: obiezione questa che potrebbe sollevarsi anche quando si pratica la ricerca dell'acido ippurico nelle feci senza alcun'aggiunta artificiale di sostanze. Una prova in bianco però sta a dimostrare il contrario: infatti, avendo messo insieme, contemporaneamente alla prova anzidetta, una identica quantità di glicocolla ed acido benzoico, mescolati a polvere di talco con acqua distillata, ed avendo tenuto, dopo i soliti 5 giorni, lo stesso procedimento nella ricerca, a partire dall'estrazione con l' alcool, non riuscii a vedere — all'esame microscopico — nemmeno un sol cristallo di acido ippurico.

Da queste prove risulta che la sostanza fecale non si oppone, anzi favorisce, almeno fuori dell'organismo, la sintesi dell'acido ippurico: ciò non esclude però che la sostanza fecale possa, anche *in vitro*, favorire questa sintesi sino ad un certo punto — valutabile come durata di tempo, grado di temperatura e intensità dei fenomeni putrefattivi — e poscia fomentarne la fase opposta, ossia la scissione. Intanto il fenomeno, se proprio esiste, deve essere evidentemente più cospicuo nell'organismo vivo, in cui non soltanto la temperatura, ma altre ragioni più complesse di circolazione, di attività motrice, di secrezioni varie, di periodi funzionali e di varietà dietetiche agiscono sempre più complicando i processi delle metamorfosi chimiche. Non è escluso nemmeno che l'acido ippurico nelle varie sezioni dell'intestino possa incontrare una sorte diversa, essendo alcuni tratti più propizi alla sintesi, altri più alla scomposizione.

Ma per essere nei limiti, ai quali io stesso facevo appello accennando all'osservazione dei fatti naturali, l'esistenza dell'acido ippurico nel contenuto fecale rappresenta un reperto, non già una spiegazione; e se un fatto osservato presta il fianco ad una considerazione, questa si riepiloga nell'incentivo e nel consiglio a indagini ulteriori. La presenza dell'acido ippurico nelle feci — giova ancora ripeterlo — non può significare che tutto l'acido ippurico fecale abbia proprio un'origine sintetica nell'intestino o stia proprio in rapporto coi fenomeni putrefattivi: una parte di esso potrebbe essere anche escreta dall'organismo per mezzo dell'intestino, pur formandosi in altri focolai. Si sa che Gusserow (1) ebbe a riscontrare dell'acido ippurico nelle urine del feto e nel

(1) Cfr. Archiv. für Gynäkologie, Bd. XIII, pag. 53.

liquido amniotico, il che dimostra a chiare note la possibilità di formazione dell'acido ippurico indipendentemente dai fenomeni batterici dell'intestino.

Ammessa, d'altra parte, la sintesi dell'acido ippurico anche nel tubo intestinale, non sappiamo quanto se ne possa assorbire dalla parete per entrare nel circolo, e quanto ne vada eventualmente distrutto nell'intestino medesimo oppure decomposto nell'organismo. Perchè, ritornando ai fenomeni di scomposizione già innanzi accennati, sin da circa un ventennio Jaarsveld e Stockvis si domandarono se l'acido ippurico che si escrea dal corpo sia proprio tutto quello che nel corpo si produce. Questi autori dunque pensavano fin d'allora che nell'economia animale devono prendersi in esame non soltanto i luoghi ed i meccanismi di formazione, ma anche i luoghi ed i meccanismi di distruzione: si applicherebbe così, sotto questo punto di vista, all'acido ippurico il metodo di studio che si tiene per l'acido urico.

Jaarsveld e Stockvis allogavano la scomposizione dell'acido ippurico nel sangue e nei tessuti: si comprende agevolmente che le esperienze vanno rifatte; ma se la scomposizione avvenisse realmente nel sangue, invano si cercherebbe allora nella circolazione reflua dall'intestino l'indice dell'assorbimento dell'acido ippurico di origine intestinale. E qui torna opportuno ricordare, a proposito di sintesi e scomposizione, che alcuni autori hanno negata ai reni la primaria importanza della sintesi ippurica: per essi i reni avrebbero il compito di ricomporre l'acido ippurico che si costituisce in altri focolai dell'organismo, fra cui si comprendono anche i muscoli, e si scinde nel torrente circolatorio. Così nei casi patologici la diminuzione dell'acido ippurico nelle affezioni renali starebbe a dinotare la deficienza di questa funzione ricostruttrice del rene; e perciò, anche volendo fare un'ipotesi che la maggior parte dell'acido ippurico si formi nell'organismo indipendentemente dal rene, lo stato anatomico di quest'organo potrebbe di gran lunga modificare la quantità dell'acido ippurico eliminata.

Riassumendo adesso la parte principale del presente lavoro, è lecito affermare che nelle feci dell'uomo può trovarsi una quantità abbastanza rilevante di acido ippurico, per cui l'intestino va considerato non solo come un importante focolaio di genesi dei costituenti dell'acido ippurico, la glicocolla e l'acido benzoico, ma anche come un focolaio di sintesi non affatto trascurabile della sostanza in questione.

IV.

REGIO ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA
diretto dal Prof. G. BACCELLI

Studî sulle modificazioni indotte da varie acque minerali antiuriche sul ricambio materiale dell'uomo

per il dott. GIACOMO REM-PICCI
Professore di Chimica e Microscopia Clinica nella R. Università di Roma.

Ebbi già occasione di comunicare al Congresso idrologico di Venezia del 1905, i risultati di studi preliminari eseguiti per constatare gli effetti dell'acqua Fiuggi sull'organismo umano, specialmente in rapporto alla eliminazione dell'azoto e dell'acido urico. In seguito ho ripreso queste esperienze, ampliandole ed estendendole anche ad altre acque minerali. Di queste ho scelto specialmente quelle che, sono indicate come giovevoli nella cosiddetta diatesi urica, o hanno efficacia, assai meglio costatabile, sulla emissione dei calcoli di acido urico, e perciò vengono battezzate col nome di antilitiache.

In questa lunga serie di esperimenti fui coadiuvato dall'opera solerte ed attiva del mio aiuto dott. Romeo Ricci e dei laureandi dottori Loffredo, Renzetti, Rolli, oggi colleghi, che si sottoposero anche a molteplici esperienze. Sento il dovere di esprimere loro vivi ringraziamenti.

Le esperienze sono descritte nel loro ordine cronologico, con le cifre dettagliate, alla fine del lavoro. Dall'esame di queste tabelle il lettore vedrà come si sieno introdotte successivamente negli esperimenti varie modificazioni, rendendoli man mano più probativi e più completi, secondo che consigliavano i risultati già ottenuti.

Ho creduto opportuno di riportare qui anche le esperienze riferite nella comunicazione preventiva al Congresso di Venezia.

Ad evitare inutili ripetizioni stimo necessario far precedere qualche spiegazione sull'andamento generale delle esperienze e sui metodi tenuti.

I.

SOGGETTI DI ESPERIMENTO — METODO DELLE RICERCHE.

Iniziata una serie di ricerche preliminari tanto su me stesso quanto su altri colleghi per assicurarmi che le acque che dovevano servire per gli esperimenti fossero ben tollerate, e non provocassero disturbi, specialmente gastro-

intestinali, passai agli studi sul ricambio materiale in genere, tenendo conto della diuresi, della eliminazione dei materiali solidi, dell'azoto, dell'acido urico, dell'ammoniaca e, in qualche caso, di sali.

I soggetti da esperimento furono scelti tra i malati cronici degenti al Policlinico, con malattie non alteranti il ricambio materiale (croniche del sistema nervoso, ecc.), ovvero convalescenti da non gravi operazioni chirurgiche (ernie, ecc.); altri soffrivano di disturbi che si possono riferire appunto alla cosidetta diatesi urica; finalmente alcuni soggetti esperimentati erano da ritenersi come perfettamente sani e in condizioni normali di vita, quali appunto i colleghi sopra ricordati.

I soggetti furono mantenuti a dieta costante durante tutto il periodo dell'esperimento per avere dei dati paragonabili tra loro, anzi della identica dieta fecero uso fino da varî giorni prima delle esperienze per averli possibilmente con il ricambio materiale già in equilibrio. Maggiori particolari al riguardo esporrò trattando del ricambio azotato.

Per avere dati paragonabili tra loro somministrai prima di ciascun esperimento dell'acqua comune (Pia o Marcia di Roma); anzi spesso quest'acqua fu nuovamente fatta ingerire in un periodo intermedio o alla fine, per riportare il soggetto alle condizioni normali. Le acque minerali furono somministrate a ciascun soggetto nella identica quantità dell'acqua comune, e durante il periodo dell'esperimento questa era del tutto abolita e sostituita dall'acqua minerale, parendomi che il metodo seguito da alcuni di dare a bere acque minerali in più dell'acqua comune e in quantità variabile da un giorno all'altro non sia affatto da approvare in simile genere di ricerche.

Per quanto concerne le quantità ingerite non credetti oltrepassare quelle che si sogliono bere quando cure del genere si praticano a domicilio, lontano dalle sorgenti. Anzi io credo che, quando si voglia studiare la virtù propria alle varie acque, non si debba eccedere nella quantità ingerita, poichè grandi volumi di liquido introdotto possono di per sè alterare il ricambio, e provocare disturbi. Del resto ingenti quantità d'acqua, quali si sogliono bere da alcuni alle sorgenti minerali, se è dubbio che anche ivi sieno opportune e giovevoli, non sono tollerate bene in condizioni normali di vita, e qualche tentativo fatto in questo senso non mi incoraggiò certo a proseguire. La quantità di acqua ingerita si aggirò nei miei esperimenti da 1 a 3 litri al massimo.

Le esperienze su ciascun soggetto durarono a lungo, talora furono anche riprese dopo un periodo di intervallo; nè ho da insistere a dimostrare i vantaggi che offre questo metodo sulle esperienze brevi e discontinue praticate da altri. Troppe sono le cause che in un dato momento possono influire sui fenomeni complessi del ricambio per potere fidarci di risultati saltuari.

Le diverse acque da sperimentare furono somministrate con varia successione, potendosi altrimenti dubitare che le modificazioni indotte nell'organismo

dall'uso di una data acqua impedissero l'esplicarsi dei fenomeni dovuti all'uso successivo di un'altra. Così, ad esempio, avendo riscontrato come effetto costante dell'acqua Fiuggi un notevole aumento nella eliminazione dell'acido urico, si poteva dubitare che un'altra acqua minerale, dotata dello stesso potere, non esplicasse il suo effetto su di un organismo già reso povero di quell'acido o che se ne fosse liberato dell'eccesso, se somministrata successivamente.

Le acque che ho sperimentato sono state le seguenti:

1. Come acqua comune mi sono servito costantemente della Pia o Marcia di Roma, che è, tra tutte le acque potabili di questa città, la più diffusa.

Dalla accurata analisi eseguita dai dottori Mauro, Nasini e Piccini, si rileva che essa ha un residuo solido di gr. 0.2964 per litro; tra cui primeggiano il carbonato di calce (gr. 0.192) e quello di magnesia (gr. 0.068).

2. Acqua di Fiuggi, che mi veniva inviata in grandi damigiane direttamente dalla fonte; sebbene in taluni esperimenti abbia usato ad arte quella imbottigliata come trovasi in commercio, non solo per mettermi in condizioni uguali a quelle delle altre acque, che ho acquistato appunto presso i rivenditori, quanto per convincermi se quest'acqua perdesse col tempo le sue proprietà caratteristiche. A questo scopo anzi nel 1905 misi in serbo una certa quantità della Fiuggi, già da qualche mese imbottigliata, e me ne servii poi nella primavera inoltrata dell'anno seguente.

L'acqua Fiuggi è un'acqua *sui generis*, nè si saprebbe in quali delle categorie delle acque minerali classificare. Essa contiene una quantità così scarsa di composti fissi che dalla accurata analisi del Marino-Zuco essa ammonterebbe a gr. 0.058 per litro. Sotto il rapporto della mineralizzazione potrebbe essere considerata come acqua distillata. Le sostanze organiche non furono rintracciate che in quantità infinitesimali in 100 litri nella analisi sopra ricordata. Tra i gas va ricordata una quantità relativamente grande di ossigeno, che l'acqua Fiuggi ha la proprietà di sciogliere (cmc. 17 per litro).

Importantissimi studii sulle proprietà fisico-chimiche di quest'acqua sono stati fatti recentemente dal Nasini e dal Levi, i quali vi hanno costatato una notevolissima radio-attività ed una indubbia ed abbastanza energica azione catalizzatrice, che essi sono indotti a mettere in connessione con la presenza, sebbene assolutamente tenuissima, di metalli rari e sopratutto del vanadio. E' il primo esempio di acqua che possiede questa azione, tanto alla fonte, quanto in bottiglie.

Sulla efficacia di quest'acqua nei casi di calcolosi renale non vi è più discussione. Esiste tutta una serie di osservazioni cliniche che non lasciano dubbi in proposito.

Meno eclatanti, sopratutto perchè meno facilmente costatabili, sono gli effetti che l'acqua ha su altre manifestazioni della diatesi urica, sebbene anche sotto questo riguardo l'opinione dei clinici si sia pronunciata favorevolmente.

Ricorderò qui le recenti osservazioni rilevate alla fonte dal prof. Nazari, comunicate preventivamente da me in suo nome al Congresso di Venezia del 1905; le quali oggi vedono la luce in una più ampia e completa relazione Mentre la letteratura esistente fino al 1897 è completamente riassunta nella geniale ed esauriente pubblicazione dello Statuti.

Mancavano fino ad ora ricerche dirette sul ricambio materiale; e questa lacuna appunto mi indusse ad eseguire lo studio che ora pubblico,

3. *Acqua di San Pellegrino.* — E' un'acqua assai più mineralizzata della Fiuggi, contenendo in un litro gr. 1.269 di sostanze fisse; tra le quali primeggiano il solfato calcico (0. 42), il solfato bisodico (0. 27), il carbonato di magnesia (0. 17), il cloruro sodico (0. 11). Ha una temperatura di 27°. Anche essa è indicata nella diatesi urica e nella gotta e sopratutto nella calcolosi renale, come ha dimostrato la esperienza clinica.

Ricerche sul ricambio materiale sono state eseguite con quest'acqua dal Gilardoni con alcune esperienze. Queste si aggirano sopra un solo soggetto (l'A. stesso) che deve essersi trovato nella necessità di non potersi privare dell'acqua comune come bevanda, e l'ha perciò aggiunta alla termale senza poter fare una sostituzione completa. La quantità di acqua introdotta ha spesso variato notevolmente da un giorno all'altro. Come risultati principali il Gilardoni avrebbe ottenuto un aumento nella eliminazione dell'azoto e dell'acido urico per le urine.

Questo secondo fatto è spiegato dall'A. da che l'acqua San Pellegrino agirebbe sul ricambio dell'acido urico, come un alcale solvente del medesimo: e da che l'attivato ricambio azotato conduce anche ad un aumento dell'acido urico, che, secondo le idee vigenti, deve essere considerato come un prodotto terminale del ricambio.

4. *Acqua Mangiatorella.*— Quest'acqua, messa recentemente in onore, è anche essa pochissimo mineralizzata, poichè secondo le analisi chimiche riferite in una monografia del 1905, darebbe per residuo solido in un litro gr. 0. 070, sicchè si avvicinerebbe sotto questo rapporto alla Fiuggi. Tra gli scarsissimi componenti solidi predominerebbero la silice (0. 02) ed il cloruro sodico (0. 016). Essa scioglierebbe in vitro l'acido urico come la Fiuggi. Le indicazioni cliniche sarebbero in generale sulle malattie del ricambio (diabete) e sulla diatesi urica. Mancano anche per quest'acqua, che io mi sappia, ricerche dirette sul ricambio materiale.

Tra le acque straniere sperimentai con:

5. *L'acqua di Evian.* — Delle varie sorgenti di Evian, che non differiscono gran che tra loro per la composizione e sono annoverate tra le alcaline, contenendo come elementi principali dei bicarbonati alcalini (calce, magnesia, soda e potassa), sperimentai con la Cachat, che è anche battezzata per un'acqua indifferente. E' anch'essa pochissimo mineralizzata ammontando il residuo solido a gr. 0.3172 pro litro.

Varie sono le indicazioni di queste acque: tra le più dimostrate vi è quella contro la diatesi urica, le renelle e la calcolosi renale.

Se per quest'acqua mancano studii sistematici sull'esatto ricambio della materia, possediamo sopratutto nelle ricerche del Chiaïs, riassunte in due interessantissime pubblicazioni, delle indicazioni preziose sugli effetti che essa induce sull'umano organismo. La lettura di queste memorie riesce interessante a chiunque si occupi dello studio delle acque minerali in genere.

I risultati cui è giunto il Chiaïs, che sono costretto ricordare brevissimamente, sono da lui stesso riassunti sinteticamente nella regolarizzazione degli scambi chimici della nutrizione cellulare; effetto che permane anche dopo finita la cura. Molti elementi escrementizi del ricambio aumentano nelle urine nei primi giorni e sopratutto i prodotti xanto-urici, trascinati probabilmente per effetto della sovrattività cellulare. Poi questi prodotti sono sostituiti da altri più solubili e più diuretici. Dopo avere ricordato che un trattamento continuato è meno efficace di uno interrotto, il Chiaïs conclude ritenendo la cura di Evian come indicata sopratutto nei pervertimenti della nutrizione, caratterizzati da rallentamento delle attività fisiche e chimiche degli elementi cellulari. Egli ripetutamente ed opportunamente insiste sulla necessità di studiare il *determinisno* nella applicazione della cura caso per caso.

Avremo occasione di rammentare più tardi le ipotesi emesse dal Chiaïs a spiegare il meccanismo di azione dell'acqua di Evian.

6. *Acqua di Vittel.* — Delle varie sorgenti di Vittel fu adoperata la Grande Source come quella che è risultata appunto efficace contro la diatesi urica e la calcolosi renale. Essa è discretamente mineralizzata e non è paragonabile sotto questo rapporto alle acque di Fiuggi, Mangiatorella, Evian. E' la più mineralizzata di tutte le acque che ho sperimentato; contenendo in un litro un residuo solido di gr. 1. 739: i bicarbonati, i solfati alcalini (calce, magnesia, soda: in proporzione decrescente) predominano nella composizione di quest'acqua.

Anche di questa non ho riscontrato, nella letteratura consultata, esperienze dirette sul ricambio della materia.

Rammenterò solo come in una pubblicazione del dott. Galland-Gleize che riassume gli studii fatti sull'acqua di Vittel, è ricordato che dal Lécorché, dal Bouloumié e da altri, come da autoesperienze del Rodet, è stato osservato che l'acido urico eliminato per le urine, aumenta nei primi giorni, diminuisce permanentemente più tardi sotto l'uso dell'acqua di Vittel; ciò che conferma doverlesi attribuire la proprietà della depurazione urica.

7. Finalmente non ho tralasciato quasi mai di sperimentare comparativamente con *acqua distillata;* sopratutto per convincermi se con essa si ottenessero dei risultati analoghi o quasi a quelli delle acque poco mineralizzate o oligametalliche, come alcuni preferiscono chiamarle.

II.

DIURESI.

Molte acque sono dette diuretiche; ma per più d'una si tratta evidentemente piuttosto di una impressione che di proprietà dimostrata; anzi in qualche caso si tratta di illusione.

E' nota infatti l'abitudine che il pubblico ha in genere alle sorgenti minerali di bere grande quantità di acqua, arrivandosi spesso anzi ad un vero e proprio abuso. E' naturale che ad una introduzione abbondante di acqua, come di un qualunque liquido in generale, debba seguire un flusso urinario con emissione di urine pallide e leggere, che può venire facilmente scambiato per una aumentata diuresi. In ciò l'acqua minerale *qua se* non ha nulla che vedere. Aggiungasi che senza usare misurazioni esatte è facilissimo ingannarsi sulla quantità della urina raccolta in un vaso qualunque, come si ha occasione di verificare spessissimo in pratica.

Ma anche molti dei lavori sperimentali, essendo per la maggior parte diretti allo studio del ricambio materiale in genere, non sono i più adatti a risolvere il quesito se alle acque minerali debba attribuirsi una virtù diuretica o meno. Essi infatti non contemplano che la quantità della urina eliminata nelle 24 ore, ma con questo criterio, che ha certamente un valore, non possiamo valutare varie circostanze, delle quali pure va tenuto il debito conto, quali: acqua contenuta negli alimenti, acqua eliminata per altre vie all'infuori dei reni, elemento individuale, variazioni notevoli nella diuresi di un individuo, anche normale, tra un giorno e l'altro. Ma pur prescindendo da tuttociò, col metodo di riunire la quantità di urina delle 24 ore non ci possiamo sottrarre alla critica, che sebbene ad un'acqua spetti veramente una virtù diuretica, questa possa essere mascherata dalla oliguria, che, per un meccanismo di compenso, segue alla poliuria provocata dalla ingestione dell'acqua. Nelle ricerche poi che durano a lungo è ovvio pensare che le due quantità di acqua introdotta e di acqua eliminata debbano alla fine equilibrarsi; altrimenti dovrebbe giungersi ad un impoverimento o ad una ritenzione di acqua nell'organismo.

Certamente però quando si arriva ad ottenere in soggetti sottoposti a dieta costante un'eliminazione di acqua maggiore di quella introdotta, gli esperimenti acquistano valore dimostrativo, tanto meglio se possiamo utilizzare come termine di confronto il comportamento della diuresi con l'uso dell'acqua comune nello stesso individuo sottoposto alle identiche condizioni.

Ma per studiare le proprietà diuretiche di un'acqua è preferibile, e, secondo me, indispensabile, il metodo di misurare la rapidità e l'abbondanza della secrezione urinaria nel tempo che segue immediatamente alla ingestione dell'acqua, meglio se a digiuno, all'infuori della influenza perturbatrice dei pasti.

Le mie esperienze in rapporto alla diuresi si possono dividere appunto in due categorie. Precedono quelle dirette allo studio di altre modificazioni del ricambio, nelle quali perciò non fu tenuto conto che della quantità delle 24 ore, esperienze che hanno pur sempre un valore, perchè fatte in condizioni uguali per ciascun individuo, e per ciò paragonabili per tutte le specie di acque.

L'altra categoria di esperienze è stata eseguita al preciso scopo di accertarsi del potere diuretico, o meglio della rapidità di eliminazione, dell'acqua Fiuggi in paragone con l'acqua comune e con l'acqua distillata: queste ultime esperienze rimangono oltremodo interessanti anche sotto altri riguardi come vedremo or ora.

I risultati ottenuti nelle esperienze, con le loro cifre analitiche, si trovano riportati nella descrizione dei casi singoli alla fine del lavoro; qui li riassumiamo per sommi capi.

Noi possiamo considerare i risultati sulla diuresi sotto varii punti di vista:

a) *Quantità delle urine eliminata sotto l'uso di varie specie di acque* a paragone dell'acqua comune, utilizzando naturalmente i soli casi nei quali furono usate diverse acque successivamente.

Sotto questo rapporto i risultati singoli non sono costanti, poichè ora la massima quantità di urina eliminata corrisponde all'acqua minerale, ora all'acqua comune, ora all'acqua distillata; però le cifre considerate nel loro insieme ci danno risultati abbastanza chiari, perchè ne possiamo trarre la conclusione che con l'uso delle acque minerali da noi adoperate, la quantità delle urine delle 24 ore è maggiore in genere che con quello di uguale quantità di acqua comune, sebbene non esista grande disproporzione di cifre.

Questo risultato è costante tranne che per la Mangiatorella, sempre, ben inteso, stando ai miei casi. L'effetto appare più chiaro con la Fiuggi, perchè con quest'acqua si è avuto agio di eseguire il maggior numero di esperienze, ma è evidente anche con le acque di San Pellegrino, Vittel ed Evian. Anche l'acqua distillata provoca al paragone dell'acqua comune una maggiore eliminazione di urina nelle 24 ore.

Ma gli esperimenti più concludenti per dimostrare la eliminazione comparativa delle urine sotto l'uso di identiche quantità di acqua di specie diversa, sono quelli che i colleghi eseguirono su sè stessi. Come abbiamo già detto, i dottori Loffredo, Renzetti e Rolli, dopo aver cercato per varii giorni di mettersi in condizioni uguali riguardo al vitto, bevvero contemporaneamente, a digiuno, una certa quantità di acqua comune e misurarono le urine emesse via via che ne sentivano il bisogno, notando l'ora delle singole urinate; in un secondo giorno ripeterono la identica esperienza con l'acqua Fiuggi, e finalmente in un terzo giorno con l'acqua distillata. Allo scopo di evitare qualsiasi suggestione negli esperimenti essi ignoravano la specie di acqua che veniva loro fornita dal mio aiuto dott. Ricci. In una delle esperienze fu va-

riato anche l'ordine rammentato nella successione delle acque ingerite. Occorre appena che io faccia notare che questi autoesperimenti offrono le maggiori garanzie per la serietà e attendibilità di risultati. La quantità di acqua ingerita variò da uno a due litri: in un successivo esperimento si tentò di portarla a tre litri e mezzo: e i colleghi dovettero mettere a prova il loro spirito di sacrificio per assoggettarsi alla ingestione di così grande volume di acqua, che non potei maggiormente superare.

L'esperimento iniziato alle 8 del mattino si chiudeva a mezzogiorno o poco dopo; quando era presumibile che tutta l'acqua ingerita dalle 8 alle 9 fosse stata eliminata.

In questi esperimenti la massima eliminazione di urina si verifica con la Fiuggi, un poco meno con l'acqua distillata, la minima con l'acqua comune. Anche qui, nelle esperienze singole, non mancano eccezioni; ma le medie complessive parlano chiaro. Sommando insieme tutte le quantità di urine eliminate dai tre individui nei varii esperimenti per ciascuna specie di acqua otteniamo con

	Acqua Marcia	Fiuggi	Distillata
	—	—	—
cmc.	13.065	13.990	13.775

In queste esperienze vi sarebbe forse da eccepire che essendo la eliminazione della Fiuggi e della distillata più rapida, come vedremo or ora, della Marcia, sia mancato il tempo per dar luogo alla completa eliminazione di questa; sebbene in alcuni esperimenti alla fine la diuresi possa ritenersi torna a alla norma.

b) *Paragone tra acqua introdotta e quantità delle urine eliminate.*

Considerando anche sotto questo rapporto le cifre nel loro complesso (e rammentando che i soggetti in esperimento introducevano altri liquidi, sebbene in quantità costante, oltre l'acqua) vediamo che rare volte la quantità di acqua introdotta è uguale a quella eliminata, rarissimamente le rimane inferiore, mentre la maggior parte delle volte la supera e anche di molto.

Naturalmente le acque che come abbiamo detto sopra si dimostrano più diuretiche a paragone dell'acqua comune, lasciano vedere più chiaramente questa disproporzione.

Appare evidente come quando l'acqua introdotta si mantiene sulla quantità di un litro, le urine delle 24 ore superano e anche di molto questa quantità. Però bisogna tener presente che gli esperimenti nei quali fu somministrata la quantità di acqua più abbondante furono intrapresi nella stagione estiva, mentre, viceversa, gli altri furono eseguiti nell'inverno e in primavera.

I risultati più concludenti sotto questo rapporto sarebbero da trarre dagli esperimenti che i colleghi eseguirono su sè stessi a digiuno. In questi si vede che la quantità di urina eliminata raggiunge presso a poco la quantità di

acqua introdotta quando questa è di un litro; mentre le resta alquanto inferiore quando l'acqua introdotta è di 2 litri. Si può forse credere che in quest'ultimo caso l'esperimento non abbia avuto la durata sufficiente perchè tutta l'urina corrispondente sia stata eliminata.

Ad ogni modo se ne trae la conclusione che in questi esperimenti così condotti non tutta l'acqua introdotta viene eliminata dopo un lasso di più che 4 ore per la via renale. Conclusione questa tanto più legittima in quanto si deve pur ammettere che i soggetti, anche senza bere affatto, avrebbero pure eliminato dell'urina. Chè anzi al mattino in molti soggetti si elimina abbondante urina, tanto da potersi parlare dal Quincke di flusso urinoso del mattino (morgerliche Harnfluth).

c) Ma il fenomeno più interessante e più chiaramente dimostrato è quello che riflette *la rapidità della eliminazione dell'acqua introdotta.* Per misurare questo dato noi non possiamo valerci degli esperimenti nei quali fu radunata la quantità totale delle urine delle 24 ore; ma dobbiamo ricorrere solo a quelli nei quali le emissioni di urina furono studiate per uno spazio definito di tempo. Da queste esperienze risultano evidentissime le differenze che si hanno per le varie acque. Prendendo le 3 specie di acque con le quali fu fatto l'esperimento comparativo: Fiuggi, distillata e Marcia, risulta la massima rapidità di eliminazione con la prima, la minima con l'acqua comune. Il fenomeno appare tanto più evidente quanto maggiore è la quantità di acqua introdotta.

Bevendo 2 litri di acqua Fiuggi si vede che mentre ad una data ora la eliminazione della urina è già bene avviata, nel corrispondente esperimento con l'acqua distillata il flusso urinario comincia appena; mentre non è neppure iniziato con l'acqua comune.

Però anche sotto questo rapporto l'elemento individuale si fa sentire, poichè non mancano eccezioni a queste regole.

d) Finalmente un altro dato interessante risulta dai nostri esperimenti relativamente alla diuresi, ed è quello delle *oscillazioni* in più e in meno che si presentano *tra le varie giornate.* Sotto questo rapporto si vede che mentre in generale la eliminazione delle urine delle 24 ore si livella ad una costante con l'acqua comune, sotto l'uso delle acque minerali queste oscillazioni tra un giorno e l'altro sono assai maggiori: con l'acqua distillata si hanno oscillazioni meno accentuate che con le acque minerali; ma superiori che con l'acqua Marcia. Ma qui più che altrove si fa sentire l'elemento individuale, poichè in alcuni individui, con l'uso di qualsiasi specie di acqua le oscillazioni urinarie sono grandi, in altri vi è la tendenza spiccata ad una eliminazione costante.

Sicchè dunque noi avremmo potuto stabilire dai nostri esperimenti che alle acque minerali da noi usate può attribuirsi una virtù diuretica, perchè con esse si ha in generale maggiore eliminazione di urina che sotto l'uso di

uguale quantità di acqua comune: che l'acqua eliminata per i reni può superare quella introdotta: che si hanno grandi oscillazioni tra un giorno e l'altro; e finalmente che la eliminazione dell'acqua Fiuggi (con la quale solamente abbiamo potuto fare esperimenti in questo senso) è più rapida che con l'acqua comune e con l'acqua distillata.

III.

Materiali solidi.

La valutazione dei materiali solidi fu fatta indirettamente dal peso specifico, adottando tra i coefficienti, per i quali si moltiplicano le due ultime cifre del peso specifico, quello che rende i calcoli più facili e semplici, cioè il coefficiente di Häser. Moltiplicando per due le due ultime cifre del peso specifico si ottengono in tal modo in grammi e per mille le quantità di materiali solidi contenuti in una data urina Dalla quantità per mille si risale facilmente a quella assoluta dei materiali solidi contenuti in un dato volume di urina.

Ben si sa che a questo calcolo non si può dare che un valore molto approssimativo. D'altra parte è chiaro che non vale la pena di eseguire determinazioni dirette dei materiali solidi complessivi nelle urine, che richiederebbero un lunghissimo tempo che può essere più utilmente impiegato in altre analisi.

La determinazione dei materiali solidi pur eseguita così empiricamente ha quanto meno il vantaggio di rendere tra loro paragonabili le cifre del peso specifico. Nel caso nostro poi, siccome dalle accurate analisi di *N* totale costantemente eseguite avevamo in mano tanto da poter valutare l'andamento della quasi totalità delle sostanze organiche, dal paragone delle sostanze solide in toto si poteva trarre argomento per valutare l'andamento dell'eliminazione complessiva dei principî minerali considerati nel loro insieme.

Se andiamo ora ad esaminare il comportamento dei materiali solidi con l'uso delle varie acque minerali adoperate da noi, vediamo che i risultati sono variabili; l'andamento non è — diciamo così — specifico, essendo alternati i casi nei quali con una data acqua si ha un'abbondante eliminazione di materiali solidi con quelli nei quali se ne ha una scarsa; ed il paragone dell'eliminazione delle sostanze solide con le varie acque usate successivamente, ora riesce a favore di una ed ora di un'altra. Ciò vale in ispecie per le acque Fiuggi, Marcia e distillata, con le quali abbiamo fatto il maggior numero degli esperimenti comparativi.

L'acqua Mangiatorella avrebbe dato in due esperimenti una quantità minore di materiali solidi a paragone dell'acqua Marcia e della distillata usata negli stessi soggetti; mentre a paragone di queste ultime acque quelle di Evian, di Vittel e di San Pellegrino hanno dato sempre alti valori.

Ma questi esperimenti — analogamente a quanto abbiamo visto accadere

per la quantità dell'urina delle 24 ore — non sono i più adatti a provare se con l'uso di certe acque minerali accada un'eliminazione di materiali solidi abbondante o meno; poichè anche qui debbono entrare in scena i fenomeni di compenso che accadono nel corpo, sapendosi che l'organismo tiene a sbarazzarsi dei materiali del metabolismo da una parte e dall'altra a mantenere intatta la sua composizione. Così può accadere che ad un'eliminazione abbondante di materiali solidi debba seguirne una scarsa e viceversa.

Considerando poi come noi abbiamo fatto le cifre d'insieme dei materiali solidi, non possiamo arrivare a decifrare se la diminuzione di alcuni materiali sia compensata dall'aumento contemporaneo di altri.

Ma le conclusioni più importanti possiamo trarle dagli esperimenti nei quali invece di considerare la quantità delle 24 ore, si è esaminata la secrezione urinaria determinata direttamente dall'ingestione a digiuno di una data acqua. Esperimenti di questo genere, come abbiamo più volte ripetuto, furono eseguiti comparativamente sugli studenti con le acque Fiuggi, Marcia e distillata.

Risulta da essi che — tranne qualche isolata eccezione — con la Fiuggi si ha un'eliminazione minima di materiali solidi, mentre essa è maggiore con l'acqua distillata e massima con la Marcia. Le somme dei materiali solidi di tutti gli esperimenti riuniti insieme parlano molto chiaramente. Eccole:

	Fiuggi	Distillata	Marcia
gr.	29.75	35.84	47.06

Avevamo dunque ben ragione di sospettare che questo risultato indiscutibile che si ottiene con la Fiuggi, con esperimenti adatti allo scopo, fosse mascherato quando si considerava l'eliminazione complessiva delle 24 ore.

Se tentiamo di approfondire meglio il fenomeno dobbiamo venire alla conclusione che la scarsezza delle urine in materiali solidi sotto l'uso della Fiuggi ed in minor proporzione sotto quello della distillata, debba verificarsi a carico dei sali. Io non ho determinazioni dirette di questo valore; ma la conclusione non può essere errata, se si pensa che le sostanze azotate sono invece aumentate sotto l'uso della Fiuggi ed anche sotto quello della distillata a paragone della Marcia. Se dunque, non ostante ciò, la cifra totale dei materiali solidi risulta bassa, noi dobbiamo ritenere che i sali in quelle urine debbono essere ridotti, per così dire, alla minima espressione (1).

Un altro fattore che dobbiamo esaminare relativamente alla eliminazione dei materiali solidi è quello del parallelismo tra le oscillazioni nella eliminazione dei materiali solidi e della diuresi. Ora si vede che questo parallelismo si nota quasi sempre negli esperimenti che si riferiscono alla quantità complessiva delle 24 ore; ma non è sempre proporzionale, nè costante.

Negli autoesperimenti accade l'inverso: come era da aspettarsi dopo

(1) Alcune determinazioni di cloruri e di fosfati eseguite recentissimamente, mentre il lavoro era già in corso di stampa, hanno appunto confermato questa circostanza.

quanto abbiamo visto analizzando il comportamento dei materiali solidi. Mentre la diuresi è comparativamente ad un alto livello, i materiali solidi sono relativamente scarsi (1).

IV.

Eliminazione dell'azoto totale — Ricambio materiale azotato.

Credo opportuno di premettere che il mio studio era diretto soprattutto a costatare l'effetto che le acque minerali prese in esame esplicassero sulla eliminazione dell'azoto totale per le urine. E siccome le mie ricerche, sebbene eseguite con qualche variante tra una e l'altra (come diversa successione nel bere le varie acque, tempo più o meno lungo dell'esperienza, quantità varia di acqua bevuta), hanno sempre un valore comparativo, perchè intraprese in individui che si trovavano volta per volta in identiche condizioni, non vi ha dubbio che possano essere perfettamente utilizzate a costatare se una data acqua minerale ha la proprietà di far aumentare o meno la quantità dell'N totale.

Messomi così in condizione di poter verificare una delle proprietà più importanti delle acque minerali, lo studio dell'esatto ricambio azotato, cioè la costatazione precisa se l'organismo sotto l'uso di un'acqua minerale divenga più o meno povero di azoto, prendeva un'importanza secondaria.

D'altra parte non è possibile eseguire delle ricerche esatte sul bilancio azotato su vasta scala in individui degenti in un ospedale; ed infatti studii di tal genere — come per esempio quelli del Lo Monaco sull'acqua di San Gemini e del Ludwig sull'acqua di Karlsbad — sono stati eseguiti sopra uno o due soggetti, quasi sempre medici, che si sono prestati volontariamente all'esperimento comprendendone lo spirito, e sobbarcandosi quindi scrupolosamente a quelle minuziose regole, senza le quali ogni ricerca del genere riesce irrisoria.

Negli esperimenti di cui ora espongo i risultati credei però opportuno eseguire anche i calcoli sul ricambio azotato, tra introiti ed esiti, sebbene ad essi non si possa attribuire che un valore relativo, soprattutto per la ragione che non furono fatte analisi dell'N dei cibi giorno per giorno. Non vi è a credere però che in un Istituto ospitaliero vastissimo, come quello del Policlinico, ove le provviste alimentari si fanno all'ingrosso, possa verificarsi da un giorno all'altro una variazione apprezzabile nella composizione dei cibi; d'altra parte noi eravamo sicuri che il cibo somministrato, tranne rarissime eccezioni, era ingerito nella sua totalità. Sicchè in complesso ai calcoli sul ricambio azotato non si può negare il valore complessivo di medie.

---

(1) Il dott. Loffredo ripetè per mio consiglio le esperienze su cinque malati di cuore e di reni in stato di scompenso, somministrando per molte volte a digiuno comparativamente un litro delle varie acque: Marcia, Fiuggi e distillata, ottenendo sempre, come nei sani, massima diuresi con la Fiuggi, minima con la Marcia; e, viceversa, massima eliminazione di solidi con quest'ultima, minima con la Fiuggi.

Le razioni alimentari adoperate furono di due differenti categorie. Quella somministrata ai soggetti sottoposti all'esperimento nell'estate e nell'autunno del 1905 fu più ricca di quella usata nell'inverno successivo e nella primavera del 1906, nella quale epoca le esperienze furono intraprese in genere in donne ed in soggetti di minor peso del corpo.

L'azoto totale delle urine fu determinato col metodo di Kieldhal, ed ugualmente quello delle fecce, di cui furono radunate quelle appartenenti a ciascun periodo corrispondente all' uso delle diverse acque, mettendole ad essiccare man mano in una grossa capsula con soluzione solforica. Della polvere secca fu poi prelevata una parte per l'analisi, dalla quale, con un semplice calcolo, si ottenne la quantità totale di azoto fecale corrispondente a ciascunperiodo. Da questa cifra fu valutata la quantità media giornaliera di azotoeliminato in ciascun periodo.

All'inizio di ogni periodo fu somministrato del carbone animale per distinguere le fecce ad esso corrispondenti, come sempre si usa di fare.

Quantunque, come ho detto or ora, io abbia sempre eseguito i calcoli relativi al ricambio azotato in tutti i soggetti di esperimento, pure credo di poter risparmiare di riportare le cifre singole, non volendo attribuire a questi computi un valore assoluto per le ragioni esposte più sopra.

Posso dire in linea generale che il bilancio dell'azoto si chiude quasi sempre con un residuo positivo; ossia si verifica il fatto che nell'organismo avviene un accumulo di azoto, in genere anche notevole, durante l'esperimento. Il fatto opposto, ossia che il bilancio azotato si chiuda in deficit, accade solo per eccezione e propriamente una volta sotto l'uso dell'acqua S. Pellegrino e 3 volte sotto l'uso della Fiuggi.

Esaminando i risultati ottenuti nella eliminazione dell'azoto noi vediamo che tutte le acque minerali adoperate negli esperimenti dànno un aumento nella quantità dell'azoto totale eliminato per le urine a paragone dell'acqua comune; solo l'acqua Mangiatorella, nei 2 casi in cui è stata sperimentata, non ha dato questo risultato, mantenendosi la sua cifra uguale tanto con l'acqua comune che con essa (risultato tanto più notevole in quanto uno dei soggetti sperimentati aveva dato aumento con la distillata e con la Fiuggi). Il fenomeno è più o meno accentuato per le diverse acque: e, stando sempre ai casi sperimentati da me, l'aumento massimo si verificherebbe per le acque di Fiuggi e San Pellegrino, alquanto minore sarebbe per la Vittel. Come era da aspettarsi a priori, non tutti i soggetti reagiscono in modo uguale; verificandosi anche per la stessa acqua un aumento ora grande, ora moderato. Con la Fiuggi, con la quale si sono fatti la maggior parte degli esperimenti comparativi, l'eliminazione dell'azoto totale urinario ammonta a circa ⅓ di più che con l'acqua comune. L'acqua distillata dà anche, a paragone dell'acqua comune, un aumento nella eliminazione dell'N totale che però, in generale, si mantiene al di sotto di quello provocato dalle acque minerali.

Questo andamento è dimostrato bene dagli autoesperimenti, eseguiti dai colleghi, nei quali costantemente si ha il massimo della eliminazione con

la Fiuggi, il medio con l'acqua distillata, il minimo con la Marcia. Riunendo insieme le cifre di eliminazione di tutti i soggetti sottoposti agli esperimenti noi otteniamo:

eliminazione dell'N totale

Acqua Marcia	Acqua Fiuggi	Acqua distillata
17.16	24.97	20.75

Forse qui potrebbe affacciarsi, come per la diuresi, il dubbio che nelle ore di esperimento non sia stata eliminata tutta la quantità di urina corrispondente all'acqua comune e all'acqua distillata; che hanno una meno rapida eliminazione della Fiuggi. Però da una parte la disproporzione notevole delle cifre, dall'altra l'aumento costante dell'N urinario delle 24 ore ottenuto in tutti i casi con la Fiuggi, ci fanno ritenere come dimostrata la sua azione in questo senso. Comunque, è certo che la poliuria provocata dalla Fiuggi è accompagnata da azoturia.

Poco abbiamo da dire intorno alle oscillazioni dell'N che si verificano da un giorno all'altro, poichè non riscontriamo sotto questo rapporto nessun andamento caratteristico. Vi sono casi nei quali l'N totale presenta delle differenze notevoli tra un giorno e l'altro; mentre in altri casi la cifra di eliminazione dell'*N* si livella quasi ad una costante.

E si osserva anche in generale che quei casi che presentano oscillazioni giornaliere sotto l'uso dell'acqua comune, mantengono questo andamento anche sotto l'uso di acque minerali; ed analogamente accade per quelli che presentano una eliminazione costante. Sembra che sotto il rapporto delle oscillazioni dell'N ciascun caso mantenga una fisionomia propria, senza essere influenzato dall'uso delle acque minerali.

Le oscillazioni poi in più e in meno sono in generale parallele a quelle delle urine; ma non sempre.

Due parole dobbiamo spendere intorno alla eliminazione dell'azoto fecale.

Noi abbiamo ottenuto come risultato costante una massima eliminazione con l'acqua comune, mentre con tutte le acque minerali adoperate la cifra dell' N fecale, è stata minore. Le cifre non differiscono molto tra loro in tutti i casi sperimentati, e le differenze che si notano sotto l'uso delle acque minerali a paragone dell'acqua comune non sono grandi; però trattandosi di medie e di risultati costanti, non ci è possibile dubitare un momento che le acque minerali non producano una diminuzione dell' N fecale.

Questo fatto insieme a quello dell'aumento nella eliminazione dell' N urinario sono le conclusioni più salienti che risultano dai nostri esperimenti riguardo alla eliminazione dell' N. (*Continua*)

Tip Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.
(48)

Anno XIV. Roma, luglio 1907 Vol. XIV-M. (fasc. 7).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Clinica Medica dell'Istituto Superiore di studi di Firenze
diretta dal prof. P. Grocco

Ricerche sul ricambio materiale nel morbo di Flajani-Basedow

per i dott. F. SCORDO e G. FRANCHINI, assistenti (1).

L'interesse che ha sempre destato e che tuttora desta il morbo di Flajani-Basedow, ha fatto sì che dal lato sintomatologico esso venisse studiato in modo veramente completo; e possiamo dire che pochi quadri morbosi sono meglio conosciuti di questo. Non così può dirsi rispetto alla patogenesi, legata com'è, secondo ogni probabilità, alle alterazioni di un organo che tuttora lascia così grandi incertezze sulla sua funzione, nonostante i numerosi esperimentatori che sovente lo fecero oggetto dei loro studi: intendo dire della tiroide.

Ora se noi pensiamo all'ingente numero di studi clinici intorno al morbo di Basedow, tra i quali ci è tanto gradito di ricordare quelli finissimi del nostro illustre Maestro, ci appare veramente esiguo il numero delle ricerche sul ricambio materiale di questi ammalati; anche perchè molta luce tali ricerche possono apportare sulle alterazioni interne di una così importante malattia. Quindi crediamo far cosa utile portando anche noi il nostro contributo in un argomento di tanto interesse.

Prima di ogni altro ci sia permesso di fare un breve cenno degli autori che più particolarmente si occuparono di queste ricerche.

Il primo che studiò le alterazioni del ricambio materiale nel morbo di Flajani in modo abbastanza completo, dandoci un bilancio fra l'entrata e l'uscita, fu J. Mueller nel 1893. Egli iniziò le sue ricerche sopra un'ammalata, la quale, era

(1) Gli AA. hanno preso parte eguale sia nelle ricerche che nella compilazione del lavoro.

dimagrata moltissimo, non essendole sufficiente per l'equilibrio del ricambio, neppure 58.2 calorie per Kgr. di peso del corpo.

Prima però che Mueller ci desse le sue belle ricerche G. Lustig nel 1890 aveva osservato, mettendo in confronto solamente le uscite di due di questi pazienti con quelle di un individuo sano, ai quali somministrava lo stesso nutrimento, un'aumentata eliminazione dei materiali azotati e fra questi in ispecial modo dell'urea. Resultati presso a poco identici a quelli di Lustig aveva pure ottenuto Lepine.

Magnus-Lewy fece ripetutamente oggetto dei propri studi il ricambio materiale dei basedowiani, e nelle varie ricerche trovò generalmente un aumento del medesimo. Egli studiò inoltre il ricambio respiratorio ed osservò in questi malati un aumento nell'assorbimento dell'ossigeno e nella produzione di anidride carbonica, confermando con ciò gli antecedenti reperti e venendo alla conclusione che le ossidazioni nel morbo di Flajani-Basedow sono superiori alla norma.

Scholtz nel 1895 pubblicò un lavoro sull'azione della cura tiroidea sul ricambio materiale di un individuo sano e contemporaneamente di una basedowiana ed in esso, riportando i dati delle proprie ricerche, mostrò come il ricambio nei ba e-dowiani non sia uniforme, ma offra delle variazioni, cioè dei periodi di bilancio positivo per l'azoto, alternati con periodi di bilancio negativo; nello stesso modo come in questa malattia si hanno dei periodi di miglioramento e di peggioramento dei sintomi.

Il Matthes al XV Congresso di medicina interna, tenuto a Berlino nel giugno del 1897, porta i suoi pregevoli contributi sull'argomento ed anch'egli conferma l'aumento dell'eliminazione azotata nei basedowiani; presentando un interessantissimo confronto fra il ricambio d'azoto prima e dopo l'estirpazione della tiroide.

Kocher in una bellissima monografia sul morbo di Basedow pubblicata nel 1902, dice anch'egli di aver ottenuto dalle sue ricerche aumento dell'eliminazione azotata in genere e in ispecial modo dell'urea. Di più afferma di aver trovato non solo abbondanza di fosfati nell'urina, ma anche un aumento assoluto dei medesimi e qualche volta aumento del rapporto fra acido fosforico ed azoto totale nelle urine.

Hirschlaff con ricerche su di un caso di morbo di Basedow acuto ha trovato che il ricambio respiratorio superava del 77 % quello di un soggetto di egual peso e dello stesso sesso. Inoltre ha osservato un notevolissimo aumento dell'eliminazione dell'azoto tanto per le urine che per le feci. L'autore ha emesso anche l'ipotesi, per rapporti fra entrata ed uscita e peso dell'ammalato, che una certa quantità apprezzabile di azoto si dovesse eliminare per il sudore, il quale era in quel caso abbondantissimo.

Il Tedeschi, trattando della patogenesi del gozzo esoftalmico, si occupò del ricambio materiale nel gozzo esoftalmico sperimentale provocato per mezzo di lesioni dei corpi restiformi.

Egli il 13 marzo 1903 comunicò alla R. Accademia di medicina di Torino i seguenti risultati ottenuti dalle sue ricerche.

Aumento dell'eliminazione dei materiali azotati, e tra questi specialmente dell'urea; diminuzione del rapporto fra azoto dell'ammoniaca e dell'azoto totale delle urine; nessuna variazione dei valori assoluti nell'eliminazione dell'acido urico; aumento leggiero dei cloruri in modo assoluto, ed infine eliminazione doppia ed anche più di $P^2 O^5$ che nello stato fisiologico, con forte aumento del rapporto fra $P^2 O^5$ ed N totale.

Vengono subito dopo le ricerche fatte in questa Clinica da Bauel, Daddi e Marchetti sopra un caso tipico di M. di Basedow, nel quale gli autori constatarono ottimo assorbimento per l'azoto e per il grasso, e cattivo assorbimento per l'acido fosforico. Risparmio quindi d'azoto nel bilancio e perdita di acido fosforico.

Il rapporto fra N' ureico e N totale era in quel caso aumentato.

Vogliamo anche citare in ultimo i risultati sul ricambio respiratorio nel M. di Basedow pubblicati nel giugno 1904 da H. Salomon. Questi eseguì le sue ricerche con l'apparecchio di Zuntz e trovò, come già avevano trovato Magnus-Lewy, Stueve, Thiele-Nelving, un aumento delle ossidazioni. L'autore ritiene che anche nei casi frusti, il dato dell'aumentato consumo di O sia di un grande valore per la diagnosi e quindi per la prognosi.

Molti altri autori sarebbero da ricordare i quali si occuparono della questione meno direttamente, ma noi li tralasciamo per brevità, contentandoci di ricordarne alcuni nel seguito del lavoro.

Storie cliniche.

U... U..., di anni 54, guida autorizzata di Firenze, celibe. Entra in Clinica il il 23 marzo 1405.

Anamnesi remota. Precedenti ereditari. — Il padre è morto di tubercolosi laringea all'età di 70 anni; la madre, morta pure all'età di 70 anni di malattia imprecisabile; pare che sia stata sempre di temperamento nervoso. Ebbe un fratello morto di tubercolosi; una sorella è tuttora vivente e sana.

Precedenti personali. — Nato a termine di parto fisiologico, ebbe allattamento mercenario; non ebbe alcuno degli esantemi dell'infanzia. Fu sano fino a 19 anni, epoca in cui contrasse la sifilide; mediante cura prolungata, dopo 5 anni scomparvero le manifestazioni sifilitiche.

A 39 anni ebbe un'adenite inguinale sinistra guarita in un mese circa; a 41 anni apparvero delle esostosi sifilitiche ad entrambe le tibie. Quattro anni or sono sofferse di una polmonite crupale che si risolvette in 10 giorni. Fu forte bevitore, ma asserisce di essersi moderato in questi ultimi tempi.

Anamnesi prossima. Il paziente fa risalire l'inizio della presente malattia a circa 3 mesi or sono. Cominciò ai primi di gennaio con leggiera dispnea, alla quale egli dette poca importanza e continuò il suo servizio, finchè un mese dopo intervenne una leggiera febbre accompagnata da tosse secca e da qualche dolore alle ossa. A ciò si aggiunse dopo qualche giorno, in forma periodica, un senso di oppressione

allo stomaco con affanno e cardiopalmo. Rimase in cura, e dopo circa 15 giorni, credendosi guarito, tornò in servizio; ma dopo poco tempo ebbe un nuovo attacco di febbre e si rinnovarono i disturbi suddetti.

Poco dopo la febbre cessò, ma la dispnea fattasi continua, andò gradatamente aumentando tanto, che il malato decise di chiamare un medico il quale lo inviò subito all'ospedale.

Stato presente - Esame generale. — Uomo di statura superiore alla media, di struttura schelitra regolare, con masse muscolari deficienti ed ipotrofiche; pannicolo adiposo scarsissimo. La pelle, di colorito bruno pallido, è cosparsa di sudore; le mucose visibili sono piuttosto pallide. La dispnea obbliga il paziente a stare seduto sul letto. Non ha febbre. Pulsazioni alla radiale: 147 al 1'. Battiti ascoltati alla punta del cuore: 216. Il polso alla radiale è frequente, facilmente compressibile. Respirazioni: 32 al 1'. Nella respirazione a tipo costo-addominale, vengono messi in azione anche i muscoli ausiliari.

Esame locale:

Capo. — Nulla subbiettivamente. Psiche integra.

Cranio regolarmente conformato.

Faccia di colorito leggermente cianotico; tratti mimici atteggiati a sofferenza. Nulla a carico del V e del VII. Da parte degli occhi si ha notevole esoftalmo con presenza dei sintomi del Graefe e dello Stellwag. Il sintoma del Moebius è presente in leggero grado. Le pupille miotiche reagiscono bene alla luce ed all'accomodazione. E' presente il riflesso congiuntivale. Nulla si nota da parte degli altri organi di senso specifico.

Bocca. Nulla di notevole; la lingua alquanto rossa ai bordi con leggiera patina al centro; viene sporta normalmente dall'arcata dentaria. Dentatura sana e completa.

Collo cilindrico, denutrito; sono molto evidenti i battiti carotidei; turgide le vene del collo con visibile polso venoso positivo, ben manifesti gli sterno-cleido-mastoidei; marcata la fossetta del giugulo, alquanto meno le fosse sopraclavicolari. Con la palpazione si nota leggiera ipertrofia della tiroide. Non vi sono ghiandole ingorgate.

Torace. — Il malato si lamenta di affanno, di respiro ed ha la tosse con escreato muco-purulento. La gabbia toracica è ben conformata; gli spazi intercostali sono ampi.

Apparato circolario. — Il paziente si lamenta di cardiopalmo, non molto intenso. Con l'ispezione si rileva leggera prominenza del precordio; l'itto della punta è visibile nel 5° spazio. Si palpa un fremito sistolico alla punta. Il limite superiore del D. O. è al bordo superiore della terza costa sulla parasternale, l'inferiore alla sesta costa un centimetro all'infuori della mammillare; il limite destro del D. T. trovasi un poco all'infuori della marginosternale destra sulla quarta costa, il sinistro mezzo centimetro all'indentro della mammillare sinistra. Il tratto orizzontale sulla terza costa misura tre centimetri. All'ascoltazione le rivoluzioni cardiache tumultuose non permettono un esatto rilievo.

Apparato respiratorio. — Nulla di notevole anteriormente; posteriormente si nota una espansione maggiore della metà sinistra del torace. Da questo lato ed in basso si ha diminuzione del fremito vocale-tattile. Colla percussione si rileva ipofonesi con senso di resistenza a cominciare un dito al disopra dell'angolo della

scapola fino alla base. Il respiro in corrispondenza di questa zona è leggermente soffiante; verso la regione ascellare di questo lato si ascoltano sfregamenti pleurici. Nella metà destra del torace si ha alla percussione suono normale in alto, in basso notasi la presenza del triangolo paravertebrale opposto la cui base misura all'incirca 2 centimetri. Nulla di notevole all'ascoltazione in alto; in basso qualche sfregamento pleurico.

Addome. — Nulla subbiettivamente. All'esame obbiettivo appare tumido; non si provoca dolore con la palpazione; alla percussione si ha suono timpanico alquanto esagerato. Alvo e minzione normali.

Il fegato ha il suo limite in alto al bordo superiore della quinta costa sulla mammillare; l'inferiore deborda due dita dall'arcata costale sulla emiclaveare destra.

La milza deborda appena dall'arco costale.

Stomaco nei limiti fisiologici.

Arti superiori. — Nulla di notevole.

Arti inferiori. — Discreto edema bilateralmente, specialmente intorno ai malleoli.

Esame speciale. — Niente degno di nota.

Pressione arteriosa all'omerale destra: mm. 137.

Decorso in clinica. — 27-III-7-IV. Il malato col riposo, colla dieta lattea e coll'uso della digitale comincia subito a star meglio. La frequenza del polso e del respiro diminuisce ed il polso tende a divenire regolare, valido e ritmico. Le crisi di sudurazione si limitano dapprima alla testa e dopo cessano. Migliorano molto i fatti da parte dell'apparecchio respiratorio; l'escreato si mantiene abbondante e le vene del collo sono molto turgide. Persistono gli edemi alle gambe. L'alvo è quasi sempre diarroico. Dieta lattea prima, indi VI^{a} dieta.

8-IV-26 IV. — Si percepisce nettamente un soffio sistolico alla punta del cuore ed uno breve diastolico; è sdoppiato il secondo tono sulla polmonare. La milza deborda ancora, sebbene meno, dall'arcata costale. Il fegato arriva col suo bordo inferiore alla ombelicale trasversa. La frequenza del respiro e del polso è divenuta normale. Vanno scomparendo gli edemi agli arti inferiori e scompare pure il polso positivo alle vene del collo. La defecazione avviene due volte al giorno. Si passa a mezzo vitto.

27-IV-5-V. Sono del tutto scomparsi i fenomeni da parte dell'apparato respiratorio. Il polso è ritmico, valido. Il fegato, di consistenza meno dura dei giorni precedenti arriva sempre alla ombellicale trasversa. Le condizioni generali sono molto migliorate. L'alvo è quasi normale. Si passa a tutto vitto.

Il giorno cinque iniziamo le nostre ricerche che vanno fino al 12. Durante questo periodo il paziente non offrì nulla di speciale e continuò sempre a migliorare nelle condizioni generali.

Nei giorni che seguirono le nostre ricerche non si ebbe alcun peggioramento ed il malato lasciò la clinica il 1° di luglio molto migliorato. La milza si palpava appena ed fegato debordava poco dall'arco costale.

A... B..., di anni 18, nubile, di Lamporecchio, attendente a casa. Entra in clinica il 19 aprile 1905.

Anamnesi remota. — *Precedenti ereditari.* Genitori viventi e sani. Nulla di notevole in via collaterale.

Precedenti personali. La paziente nata a termine fu allattata dalla madre. A 12 anni ebbe delle febbri durate 30 giorni, pare di natura Eberthiana. Mestruò a 17 anni assai abbondantemente; le successive mestruazioni invece furono assai scarse e divennero sempre più rare non comparendo che ogni tre o quattro mesi. Null'altro di notevole.

Anamnesi prossima. — Un anno fa la paziente cominciò a soffrire di diarree che furono attribuite ad un catarro intestinale; contemporaneamente ebbe a lamentarsi di cefalea e di un molesto cardiopalmo che non l'abbandonò più. Quest'ultimo si fece in breve così intenso da costringere la malata ad interrompere le proprie occupazioni. Verso sera il cardiopalmo si faceva meno molesto. In questo mentre venivano delineandosi nuovi disturbi, quali frequenti e profusi sudori e tremore alle mani. Fece una cura ipodermica — pare di ferro — e migliorò notevolmente. La diarrea era scomparsa e il cardiopalmo non insorgeva più che nel camminare rapido.

Cinque mesi or sono il medico si accorse che il collo della paziente si era ingrossato. Da un mese le condizioni sono di nuovo peggiorate: il cardiopalmo si è fatto più insistente e la tormenta giorno e notte. Si è accentuato il tremore alle mani e la facilità a sudare. Le scariche diarroiche sono divenute più frequenti.

L'appetito è diminuito; la paziente deperisce continuamente. Inoltre da quando è malata, prova qualche difficoltà nel deglutire i cibi solidi. Essendosi negli ultimi giorni aggiunte alle altre sofferenze un'ostinata cefalea a tipo frontale ed un grande senso di debolezza, la paziente si decide ad entrare in questa clinica.

Stato presente. - Esame generale. — Ragazza di statura media, di costituzione scheletrica regolare, con masse muscolari discrete; pannicolo adiposo scarso. Pelle e mucose visibili rosee. Decubito indifferente. Temperatura 37°.6′. Polso frequentissimo, facilmente compressibile, leggermente aritmico e un poco ineguale. Numero delle pulsazioni 140 al minuto. Respiro a tipo costale superiore. Numero delle respirazioni 38 al minuto.

Capo. — Nulla subbiettivamente al momento dell'esame.

Cranio ben conformato. Tratti mimici regolari e sinergici. La pelle del viso è vivamente arrossata in corrispondenza dalle ragioni zigomatiche.

Occhi. Rima palpebrale notevolmente aperta; le pupille simmetriche reagiscono normalmente alla luce ed all'accomodazione. Riflesso congiuntivale poco vivace. Non molto pronunziato l'esoftalmo; assenti i sintomi di Moebius e di Stelwag: presente quello del Graefe.

Visus integro. Normali i movimenti dei globi oculari.

Nulla a carico degli altri organi di senso specifico.

Bocca. — Mucose rosee e normali; dentatura sana, alito buono. La lingua viene sporta bene dall'arcata dentaria, ma è agitata *in toto* da un lieve tremore. La deglutizione, normale pei liquidi, è alquanto difficoltata pei solidi.

Collo. — All'ispezione si nota la tiroide tumefatta, globosa, specialmente nella sua parte anteriore e laterale destra; la cute che la ricopre è mobile e mostra la rete venosa superficiale assai sviluppata; le giugulari esterne sono evidenti, turgide, pulsanti.

Colla palpazione la tiroide appare di consistenza pastosa; col palmo della mano si apprezza sul tumore un lieve fremito. L'ascoltazione dei vasi del collo fa rilevare l'esistenza di un soffio sistolico assai forte e netto. Lo misurazione del collo alla base, dà 33 centimetri.

Torace. — Cilindro-conico con spazi intercostali poco evidenti. Escursione respiratoria ritmica e simmetrica.

L'apparato respiratorio non offre nulla di anormale.

Apparato circolatorio. — Nell'assoluto riposo la malata non accusa disturbo; basta però il più piccolo sforzo perchè avverta intenso cardiopalmo.

La regione cardiaca è leggermente sollevata. L'impulso cardiaco validissimo ed assai frequente scuote la sottile parete toracica. L'icto della punta assai diffuso, non si può limitare colla sola ispezione; colla palpazione si fissa al bordo inferiore della 5ª costa sull'emiclaveare. Si percepisce un fremito diffuso sul precordio che coincide colla sistole cardiaca. La pressione sulla regione cardiaca riesce dolorosa. Colla percussione si fissa l'icto della punta al luogo sopra detto, il limite superiore del D. O. al margine superiore della terza costa sulla parasternale; l'estremo destro del D. T. alla margino-sternale destra sulla quarta costa, il sinistro un centimetro all'indentro dell'emiclaveare. Il tratto orizzontale sulla terza costa misura quasi 4 centimetri. Coll'ascoltazione alla punta si sente un soffio sistolico forte prolungato, piuttosto aspro, che vela il primo tono ed occupa tutta la piccola pausa; il secondo tono, sempre alla punta, appare leggermente sdoppiato. Il soffio suddetto si propaga abbastanza bene verso l'ascella. Sul focolaio della tricuspide si ascolta un soffio sistolico ed uno breve diastolico. Sul focolaio della polmonare il secondo tono è assai vibrato e nettamente sdoppiato. Così pure è sdoppiato il secondo tono aortico.

Addome. — Nulla di notevole subbiettivamente. Nulla pure all'ispezione. Colla palpazione si rileva che il margine inferiore del fegato, assai molle, deborda due dita dell'arcata costale; il limite di ottuosità assoluta di quest'organo si fissa superiormente alla sesta costa sull'emiclaviare. L'estremo sinistro è nei limiti fisiologici. La palpazione del fegato fa rilevare l'esistenza di un polso epatico distinto. Sulla linea mediana dell'addome si avverte spiccato impulso dell'aorta.

La *milza* è palpabile sotto l'arco costale nella profonda inspirazione; l'estremo superiore di quest'organo è al margine superiore della nona costa.

Lo stomaco è nei limiti fisiologici.

Nulla a carico dei reni. Rachide integro.

Arti superiori. Nulla di notevole, tranne l'esistenza di un manifesto polso venoso capillare alle regioni ungueali e di un tremore a piccole scosse alle mani

Arti inferiori. Nulla all'ispezione; alla palpazione si rileva dolorabilità abbastanza vivace in corrispondenza dei tronchi nervosi alle gambe; dolorosa è pure la palpazione delle ragioni tibiale anteriore e malleolare bilateralmente. Riflessi patellari piuttosto vivaci.

Esame della sensibilità. Nulla di notevole.

Pressione arteriosa all'omerale 140 mm.

Decorso (17-30 aprile). — Dal giorno dell'ingresso in clinica le condizioni della paziente non si sono notevolmente modificate. L'esoftalmo si è fatto alquanto più manifesto. E' diminuita di poco la tachicardia; il diametro trasverso si è ridotto di 2 cm. Sono scomparsi il polso venoso epatico e quello ungueale. Continua il tremore alle mani. E' diminuita la diarrea. Passando la paziente notti molto agitate, viene attuatà la terapia calmante e quella elettrica.

(30 aprile-7 maggio). — Le condizioni generali sono poco mutate; si sono avuti rialzi febbrili in probabile relazione con disturbi gastrici.

(7-29 maggio). — Durante questo mese la paziente è assai migliorata ed il tumore tiroideo si è ridotto. Le pulsazioni alle giugulari sono assai meno visibili ed il polso

è divenuto meno frequente. Sono pure migliorate le condizioni del cuore. Il senso di caldo ed il sudore sono assai diminuiti. E' molto aumentato l'appetito e l'alvo è talora leggermente diarroico. Il sonno è più tranquillo. Fu continuata la cura elettrica e fu aggiunta una cura ricostituente. Il 30 maggio incominciarono le nostre ricerche e terminarono il 5 giugno. Durante questo periodo continua il miglioramento. Solamente ebbe diarrea nei giorni 4 e 5; in quelli che seguirono, la paziente continuò a migliorare e lasciò la clinica il 19 giugno in discrete condizioni.

Piano delle ricerche.

Ci siamo proposti di studiare il ricambio nel M. di Basedow in modo completo, ponendo speciale attenzione al comportamento dei varî gruppi dell'azoto dell'urina ed alla eliminazione dell'acido fosforico, della calce e della magnesia.

La durata delle ricerche per il 1° caso (uomo) fu di 7 giorni consecutivi dal 6 al 12 maggio; per il 2° caso (donna) fu di 6 giorni consecutivi dal 31 maggio al 5 giugno.

Dieta. — Per l'alimentazione abbiamo seguito il metodo altra volta adottato in questa clinica, e cioè abbiamo lasciato che i malati prendessero tanta quantità di cibo quanto ne richiedeva il loro appetito, come nei giorni antecedenti alla esperienza, e ciò per non recare alcuna modificazione che potesse alterare le condizioni del ricambio materiale durante il periodo di osservazione. Così pure non abbiamo creduto di apportare modificazioni nella qualità della dieta per la medesima ragione sopra detta.

D'altra parte il vitto giornaliero non era molto vario nè per quantità nè per qualità. Entrambi i malati non bevevano acqua o tutto al più quantità trascurabili, non degne di essere prese in considerazione. La donna durante il periodo delle ricerche non prendeva alcun medicamento; l'uomo prendeva un leggero infuso di digitale. I pazienti sono stati sorvegliati colla massima diligenza. I cibi venivano somministrati da noi stessi.

Metodi delle ricerche.

Per determinare l'N, i grassi, la $P^2 O^5$, la Ca O e la Mg O del cibo non ci siamo serviti delle solite tavole, ma abbiamo preferito determinarli volta per volta sul cibo di ogni giorno per il 1° caso e sul cibo di ogni due giorni per il 2°, e ciò per eliminare ancora altre cause di errore facili a comprendersi. Ed ecco come abbiamo proceduto: Pesavamo esattamente ciascuna pietanza e ne ritenevamo $^1/_{10}$ scegliendolo in modo che fosse il più omogeneo possibile col resto della vivanda. Questo decimo veniva messo a bagno maria in capsule di porcellana e lentamente seccato. Allorchè era divenuto completamente secco lo si pesava e lo si triturava

finissimamente in modo da avere una polvere completamente omogenea. Sul cibo così ridotto si eseguivano le ricerche. Per determinare l'N del cibo ci siamo serviti del metodo di Kjeldhal modificato da Wilfarth e da Argutinsky. Per la determinazione dei grassi abbiamo adoperato l'apparecchio del Soxlhet. Per dosare $P^2 O^5$ si prendevano due grammi del cibo polverizzato e ben mescolato e si ossidavano, con acido nitrico puro in una bottiglia di Erlemmayer a bagno maria fino a che non si svolgevano più i vapori nitrosi. Dopo si aggiungeva acqua distillata e si filtrava, indi con della nuova acqua distillata si lavavano ripetutamente bottiglia e filtro.

Il filtrato si alcalinizzava fortemente con NH_3 e vi si aggiungeva una soluzione satura di solfato di magnesio in eccesso. Dopo 24 ore si filtrava su filtro a ceneri note e si faceva passare sul filtro ripetutamente acqua di lavaggio per allontanare le minime tracce di solfato di magnesia. Dopo di ciò il filtro veniva seccato e bruciato in un crogiuolo in modo che tutto il solfato ammono-magnesiaco si trasformasse in pirofosfato di magnesia. Detratto il peso del crogiuolo si aveva il peso del pirofosfato, dal quale con appositi calcoli si otteneva l'$P^2 O^5$. Il valore dell'CaO veniva trovato nel seguente modo: Si calcinavano gr. 5 di cibo; il residuo si riprendeva con HCl diluito; la soluzione si filtrava e si lavava il filtro con acqua distillata; al filtrato si aggiungeva NH_3 fino a che appariva un leggero precipitato il quale veniva sciolto con alcune gocce di acido acetico; quindi si aggiungeva dell'ossalato d'ammonio. L'ossalato calcare così ottenuto lo si raccoglieva, dopo 24 ore su filtro a ceneri note, si seccava il filtro, si calcinava e si passava per qualche minuto al dardo per ottenere l' CaO. Quanto alla magnesia, ci servivamo del liquido dal quale si era separata la calce nel modo sopra esposto. In esso si aggiungeva fosfato di sodio ed NH_3 in eccesso, quindi si agitava e si lasciava in riposo per 24 ore. Il precipitato così ottenuto si raccoglieva su filtro a ceneri note e si lavava con un miscuglio di 3 p. di acqua distillata ed una parte HH_3 fino a che l'acqua di lavatura acidificata con HNO_3 più non intorbidava con nitrato di argento, indi si essicava il filtro e lo si inceneriva perfettamente in crogiuolo. Si otteneva così il pirofosfato di Magnesia e da questo l'Mg. O.

Per le urine abbiamo proceduto nella seguente maniera:

Raccolte diligentemente le urine delle 24 ore le abbiamo mescolate ed abbiamo preso le quantità necessarie pei vari dosaggi.

L'N fu determinata col classico metodo di Kjeldhal modificato dal Wilfarth e da Argutinsky. Per ottenere l'N non precipitabile e l' N ureico ci siamo serviti del metodo dello Schöndorf; su ciascuno di essi poi abbiamo applicato il metodo del Kjeldhal. Sottraendo quindi dall' N non precipitabile l'N ureico, si è avuto l' N degli amido-acidi.

Per l'NH_3 si è seguito il metodo dello Schlösing.

Per l'acido urico si è seguìto il metodo di Hopkins.

L'acido fosforico totale nelle urine fu dosato col metodo del Neubauer. Alcalinizzando poi con ammoniaca una certa quantità di urina e filtrando dopo circa

12 ore si otteneva un filtrato da cui erano allontanati i fosfati terrosi; applicando su questo filtrato il metodo del Neubauer, si otteneva il valore dell'acido fosforico legato alle basi alcaline e per differenza del totale, quello legato alle basi terrose.

L'acido solforico totale e il combinato sono stati valutati coi metodi classici del Salkowski. La differenza fra l'acido solforico totale e il combinato, ci ha dato il preformato. Il solfo totale si è cercato col metodo di Mohr, cioè abbiamo evaporato 100 cmc. di urina a bagno-maría ed abbiamo aggiunto poscia al residuo secco dell'acido nitrico fumante e dopo alcune ore scioglievamo il tutto in acqua distillata aggiungendo dell'acido cloridrico; quindi veniva rimesso a bagno-maria fino a che erano scomparsi i vapori nitrosi; si aggiungeva in ultimo cloruro di bario in soluzione satura e si procedeva come al solito. La differenza tra il solfo totale e il solfo acido ci dava il solfo neutro. L' CaO e l'MgO si valutavano evaporando e calcinando 100 cmc. di urina e riprendendo il residuo con acido cloridrico diluito; si applicava quindi il metodo eseguito per il cibo.

Feci. – Queste venivano acidificate leggermente con acido solforico e poi messe o bagno-maria. Quando erano completamente secche si pesavano e su di esse, dopo averle ben polverizzate, si eseguivano le note ricerche.

L' N si dosava con lo stesso metodo di Kyeldhal-Wilfarth-Argutinsky come per il cibo. Per ottenere il valore dei grassi si mettevano in una capsulina di Hofmeister 4 gr. di feci secche e vi si aggiungeva della rena di vetro, precedentemente sgrassata con ripetuti lavaggi in acqua, in alcool e in etere. Quindi la capsulina veniva messa a bagno-maria, previa aggiunta di alcool acidulato con acido cloridrico. Quivi si lasciava fino a che l'alcool era evaporato del tutto; in tal modo si rendeva solubile nell'etere tutto il grasso contenuto nelle feci. Si passava poscia la capsulina nella stufa a 106° centigradi per circa 5 o 6 ore poi si triturava in un mortaio di porcellana. Il tutto diligentemente raccolto, veniva avvolto in carta da filtro e portato nell'apparecchio del Soxlet.

L'acido fosforico, la calce e la magnesia si dosavano nell'identica maniera che per il cibo.

Abbiamo poi diligentemente indagato nell'urina dei nostri pazienti la presenza di qualche anormale componente: albumina, glucosio, sangue, pigmenti biliari, uribilina, acetone, indacano, ma abbiamo ottenuto sempre resultati negativi.

Nelle seguenti tavole sono registrati i dati delle nostre ricerche.

1° ricambio.

Data	Giorno di osservazione	ENTRATA						
		Alimenti grm.	Cibo secco grm.	Azoto grm.	Grasso grm.	P^2O^5 grm.	CaO grm.	MgO grm.
6 maggio ..	1°	Pane 557. Zuppa 1200. Minestra 600. Carne 205. Vino 300. Latte 180.	751.5	24.198	56.571	6.171	1.635	0.596
7 id. ..	2°	Pane 683. Semolino 1200. Minestra 600. Riso 350. Carne 205. Vino 200. Latte 360. Caffè 480.	856	23.940	42.275	5.420	2.671	2.341
8 id. ..	3°	Pane 534. Minestra 600. Riso 160. Carne 165. Vino 300. Latte 360. Caffè 180.	639	20.129	33.548	5.109	1.928	1.199
9 id. ..	4°	Pane 762. Zuppa 600. Minestra 600. Carne 95. Uovo 1. Vino 200. Latte 360. Caffè 240.	747	20.916	57.519	5.136	2.389	2.045
10 id. ..	5°	Pane 622. Minestra 1200. Riso 220. Carne 97. Vino 200. Latte 720. Caffè 280.	765	19.814	39.950	5.750	2.558	2.260
11 id. ..	6°	Pane 659. Semolino 1200. Zuppa 1200. Carne 98. Carciofi 85. Vino 200. Latte 240. Caffè 360.	882	20.992	49.490	6.178	1.757	0.508
12 id. ..	7°	Pane 515. Minestra 1200. Paste asciutte 366. Carne 109. Vino 200. Latte 380. Caffè 240.	954	21.370	46.559	6.782	1.681	2.475

Segue *1º ricambio.*

USCITA												
URINE							FECI					
Quantità grm.	Peso specifico grm.	Azoto totale grm.	S totale grm.	P^2O^5 totale grm.	CaO grm.	MgO grm.	Feci secche grm.	Azoto grm.	Grasso grm.	P^2O^5 grm.	CaO grm.	MgO grm.
2800	1017	18.032	1.292	3.360	1.092	0.605	47	2.829	8.283	5.148	4.173	0.616
2900	1015	16.646	1.713	2.320	1.218	0.522						
3100	1012	16.492	1.184	2.170	1.705	0.246	84	5.468	8.395	7.723	4.401	1.113
2200	1014	13.552	1.027	1.870	0.858	0.396						
3350	1013	18.760	1.196	2.100	1.407	0.435	104	6.843	10.844	12.389	7.712	1.956
2200	1015	11.396	1.094	2.310	1.716	0.270						
3000	1012	15.960	1.269	2.670	1.590	0.270	28	2.950	4.318	4.210	2.818	0.614

(12)

Segue *1° ricambio.*

ASSORBIMENTO					BILANCIO			
Azoto grm.	Grasso grm.	P^2O^5 grm.	CaO grm.	MgO grm.	Azoto grm.	P^2O^5 grm.	CaO grm.	MgO grm.
45.309	90.563	6.433	0.133	2.321	10.631	0.763	— 2.177	1.194
35.577	82.672	2.522	— 0.084	2.131	5.533	— 1.518	— 2.647	1.489
33.963	78.596	— 0.461	— 3.397	0.812	3.807	— 4.871	— 6.520	0.107
18.420	42.241	2.572	— 1.137	1.861	2.460	— 0.098	— 2.727	1.591

(14)

2° *ricambio.*

Data	Giorno di osservazione	ENTRATA						
		Alimenti grm.	Cibo secco grm.	Azoto grm.	Grasso grm.	P^2O^5 grm.	CaO grm.	MgO grm.
31 maggio .	1°	Pane 412. Minestra 520. Carne 190. Uova 2. Carciofi 80. Vino 100. Latte 200. Caffè 300.	1098	32.282	69.174	9.022	3.756	1.898
1° giugno .	2°	Pane 358. Riso 240. Carne 147. Uovo 1. Patate 108. Biscotti 70. Vino 200. Latte 200. Caffè 100.						
2 id. . .	3°	Pane 410. Minestra 560. Carne 116. Uova 2. Formaggio 30. Vino 300. Latte 400. Caffè 200.	1152	36.288	111.168	10.230	4.100	2.245
3 id. . .	4°	Pane 395. Zuppa 300. Riso 200. Carne 97. Pollo 22. Polpette 40. Piselli 85. Fritto 23. Pesce 80. Vino 100. Latte 400. Caffè 200.						
4 id. . .	5°	Pane 355. Minestra 650. Uova 2. Carne 177. Frittelle 20 Patate 185. Vino 100. Latte 400. Caffè 200.	1305	42.930	53.505	9.606	4.790	2.350
5 id . .	6°	Pane 320. Minestra 300. Cotolette 80. Vino 100. Latte 200. Caffè 200.						

Segue 2° *ricambio.*

USCITA													
URINE							FECI						
Quantità grm.	Peso specifico grm.	Azoto totale grm.	S totale grm.	P^2O^5 totale grm.	CaO grm.	MgO grm.	Feci secche grm.	Azoto grm.	Grasso grm.	P^2O^5 grm.	CaO grm.	MgO grm.
1700	1011	9.520	0.789	1.890	1.770	0.760	47	2.697	9.506	6.674	2.350	0.762
1950	1011	12.010	0.852	2.430	0.720	0.680						
2350	1012	17.100	1.250	2.320	1.270	1.290	79	4.810	16.195	7.657	6.116	1.338
1700	1014	13.320	0.957	2.340	1.020	0.282						
2300	1012	13.520	1.339	2.530	1.540	1.104	82	4.936	19.188	8.340	6.888	1.566
2040	1012	13.700	1.076	2.556	1.336	1.020						

Segue 2º *ricambio.*

ASSORBIMENTO					BILANCIO			
Azoto grm.	Grasso grm.	P^2O^5 grm.	CaO grm.	MgO grm.	Azoto grm.	P^2O^5 grm.	CaO grm.	MgO grm.
29.585	59.668	2.348	1.406	1.136	8.055	— 1.972	— 1.084	— 0.304
31.478	94.973	2.573	— 2.062	0.907	1.058	— 2.087	— 4.352	— 0.665
37.994	34.317	1.266	— 2.098	0.784	10.774	— 3.820	— 4.974	— 1.340

Tavola dell'azoto urinario.

1° Ricambio.

DATA	Giorno di osservazione	Quantità dell'urina grm.	Azoto totale grm.	Azoto non precipitabile grm.	Azoto ureico grm.	Azoto degli amido-acidi grm.	Azoto precipitabile grm.	Ammoniaca grm.	Azoto dell NH³ grm	Acido urico grm.	Azoto dell' acido urico grm.	Rapporto fra N totale e N ureico grm.	Rapporto fra N degli amido-acidi e N totale grm.	Rapporto fra N dell'NH³ e N totale grm.
6 maggio.....	1°	2800	18.032	15.960	14.896	1.064	2.072	0.571	0.471	1.960	0.653	82.608	5.901	2.612
7 »	2°	2900	16.646	14.210	13.804	0.406	2.436	0.696	0.573	0.552	0.184	82.927	2.439	2.442
8 »	3°	3100	16.492	13.020	12.152	0.868	3.472	0.632	0.521	0.961	0.320	73.684	5.263	3.752
9 »	4°	2200	13.552	12.088	11.704	0.384	1.464	0.598	0.493	0.594	0.198	86.363	2.833	3.638
10 »	5°	3350	18.760	11.256	8.911	3.045	7.504	0.750	0.618	1.206	0.402	47.500	16.231	3.294
11 »	6°	2200	11.396	10.164	9.725	0.440	1.232	0.378	0.312	0.550	0.183	85.328	3.861	2.738
12 »	7°	3000	15.960	14.280	12.600	1.680	1.680	0.720	0.593	0.510	0.170	78.947	10.526	3.716

Media del rapporto fra N ureico e N totale = 76.765 %.
Media nel rapporto fra N dell'ammoniaca e N totale = 3.313.
Media del rapporto fra N degli amido-acidi e azoto totale = 6.722.

(18)

Tavola dell'azoto urinario.

2° Ricambio.

DATA	Giorni di osservazione	Quantità della urina grm.	Azoto totale grm.	Azoto non precipitabile grm.	Azoto ureico grm.	Azoto degli amido-acidi grm.	Azoto precipitabile grm.	Ammoniaca grm.	Azoto dell' NH^3 grm.	Acido urico grm.	Azoto dell'acido urico grm.	Rapporto fra N totale e N ureico grm.	Rapporto fra N degli amido-acidi e N totale grm.	Rapporto fra N dell' NH^3 e N totale grm,
31 maggio	1°	1700	9.520	7.290	7.070	0.220	2.230	0.280	0.231	0.200	0.070	74.264	2.311	2.426
1° giugno	2°	1950	12.010	10.370	8.730	1.640	1.640	0.390	0.321	0.440	0.147	72.689	13.655	2.673
2 »	3°	2350	17.100	14.758	14.053	0.705	2.342	0.920	0.758	0.580	0.193	82.181	4.123	4.432
3 »	4°	1700	13.320	12.370	11.420	0.950	0.950	0.460	0.379	0.663	0.221	85.735	7.132	2.845
4 »	5°	2300	13.520	11.590	10.520	1.070	1.930	0.560	0.461	0.460	0.153	77.811	7.914	3.410
5 »	6°	2040	13.700	11.424	11.330	0.094	2.276	0.416	0.343	0.856	0.285	82.701	0.686	2.504

Media del rapporto fra N ureico e N totale = 79.230 %.

Media del rapporto fra N dell'ammoniaca e N totale = 3.048 %.

Media del rapporto fra N degli amido-acidi e N totale = 3.97 %.

I Caso.

Tavola dello zolfo urinario.

Data	Giorno di osservazione	Quantità dell' urina grm.	Solfo totale grm.	H^2SO^4 totale grm.	H^2SO^4 preformato grm.	H^2SO^4 combinato grm.	Solfo neutro grm.	Rapporto fra H^2SO^4 preformato e H^2SO^4 combinato grm.
6 maggio ..	1°	2800	1.292	1.254	1.169	0.085	0.038	7.271
7 » ..	2°	2900	1.713	1.362	1.284	0.078	0.351	6.075
8 » ..	3°	3100	1.184	1.113	1.031	0.102	0.059	9.893
9 » ..	4°	2200	1.027	0.928	0.861	0.067	0.092	7.782
10 » ..	5°	3350	1.196	1.159	1.076	0.083	0.037	6.614
11 » ..	6°	2200	1.094	0.9[illegible]9	0.846	0.073	0.175	8.628
12 » ..	7°	3000	1.269	1.218	1.111	0.107	0.051	9.631

Media del rapporto fra H^2SO^4 combinato e H^2SO^4 preformato = 7.835 %.

II Caso.

Tavola dello zolfo urinario.

Data	Giorno di osservazione	Quantità dell' urina grm.	Solfo totale grm.	H^2SO^4 totale grm.	H^2SO^4 preformato grm.	H^2SO^4 combinato grm.	Solfo neutro grm.	Rapporto fra H^2SO^4 combinato e H^2SO^4 preformato grm.
31 maggio ..	1°	1700	0.798	0.581	0.502	0.079	0.217	15.737
1° giugno ..	2°	1950	0.852	0.845	0.815	0.030	0.007	3.681
2 » .	3°	2350	1.250	1.130	1.054	0.076	0.120	7.211
3 » ..	4°	1700	0.957	0.921	0.861	0.060	0.036	6.968
4 » ..	5°	2300	1.339	0.929	0.828	0.101	0.410	12.198
5 » ..	6°	2040	1.076	1.023	0.962	0.061	0.053	6.341

Media del rapporto fra H^2SO^4 combinato e H^2SO^4 preformato = 8.699 %.

Tavola dell'acido fosforico dell'urina.

Giorno di osservazione	1° ricambio. Quantità dell'urina grm.	P^2O^5 totale grm.	P^2O^5 legato alle basi alcaline grm.	P^2O^5 legato alle basi terrose grm.	Rapporto fra P^2O^5 totale e N totale grm.	2° ricambio. Quantità dell'urina grm.	P^2O^5 totale grm.	P^2O^5 legato alle basi alcaline grm.	P^2O^5 legato alle basi terrose grm.	Rapporto fra P^2O^5 totale e N totale grm.
1°.......	2800	3.360	2.240	1.120	18.633	1700	1.890	1.020	0.860	19.850
2°.......	2900	2.320	1.015	1.305	13.937	1950	2.430	1.360	1.070	18.233
3°.......	3100	2.170	0.837	1.333	13.157	2350	2.320	2.110	1.410	13.567
4°.......	2200	1.870	0.748	1.122	13.798	1700	2.340	1.530	1.020	17.567
5°.......	3350	2.100	1.172	0.920	11.194	2300	2.530	1.840	0.690	18.713
6°.......	2200	2.310	1.364	0.946	20.270	2040	2.556	1.630	1.226	18.656
7°.......	3000	2.670	1.200	1.470	16.729	..	..	..	..	..

1° ricambio: Media del rapporto fra P^2O^5 e N totale = 15.388 %.

2° ricambio: Media del rapporto fra P^2O^5 e N totale = 17.764 %.

Riassunto del bilancio.

Entrata grm.	Uscita grm.	Assorbimento grm.	Media giornaliera grm.	Perdita % grm.
1° ricambio.				
Azoto				
151.359	18.090	133.269	19.038	11.952
Bilancio + 22.431.				
Grasso				
325.912	31.040	294.072	42.125	9.524
Acido fosforico (P^2O^5)				
40.546	29.470	11.076	1.582	72.683
Bilancio — 5.724.				
Ca O				
14.619	19.104	— 4.485	— 0.641	130.679
Bilancio — 14.071.				
Mg O				
11.424	4.299	7.123	1.003	38.506
Bilancio + 4.381.				
2° ricambio.				
Azoto				
111 500	12.443	99.057	16.509	11.159
Bilancio + 19.887.				
Grasso				
233.847	44.889	188.958	31.958	19.196
Acido fosforico (P^2O^5)				
28.858	22.671	6.187	1.031	78.561
Bilancio — 7.879.				
Ca O				
12.646	15.400	— 2.754	— 0.459	121.777
Bilancio — 10.410.				
Mg O				
6.493	3.666	2.827	0.471	56.461
Bilancio — 2.309.				

Riassumendo i risultati delle nostre ricerche, si ha che durante il periodo delle medesime il malato ha presentato perdita per le feci di gr. 11.95 % di azoto, gr. 9.52 % di grasso, 72.68 % di P^2O^5; 130.61 % di CaO, 38.506 % di MgO. Nel bilancio si nota un risparmio complessivo di gr 22.43 di azoto ed una perdita di gr. 5.72 di P^2O^5. Per la CaO si ha la perdita molto esagerata di gr. 14.071. Per la magnesia un risparmio di gr. 4.38.

Per le urine vennero eliminati in media per giorno gr. 15.83 di azoto del quale il 76.76 % sotto forma di urea ed il 3.31 % sotto forma di ammoniaca.

Il gruppo degli amido-acidi dà il valore medio giornaliero di gr. 1.127 cioè 7.115 % dell'azoto totale.

La quantità media del solfo totale eliminato fu di gr. 1.25 per giorno. L'acido solforico totale fu eliminato nella media giornaliera di 1.13 gr. Il rapporto fra acido solforico combinato ed acido solforico preformato fu in media di gr. 7.835 %.

La P^2O^5 fu eliminata colla media giornaliera di gr. 2.40. La P^2O^5 legato alle basi alcaline fu in media il 51.04 % del totale. Il rapporto fra P^2O^5 ed N totale fu in media del 15.388 %.

Quanto al 2° caso si ha che la malata ha perduto per le feci gr. 11.159 di N %; gr. 19.196 % di grasso; 78.561 % di P^2O^5; 121.77 % di CaO e 56.461 % di MgO.

Nel bilancio si ha un risparmio complessivo di gr. 19.887 di azoto ed una perdita di gr. 7.87 di P^2O^5. Per il CaO si ebbero gr. 10.41 di perdita. Per l'ossido di magnesio gr. 2.309 di perdita.

Per le urine vennero eliminati in media gr. 13.195 di azoto per giorno, del quale il 79.23 % come urea ed il 3.48 % sotto forma di NH_3. Il valore giornaliero medio degli amido-acidi è di gr. 0.78 pari a 5.91 % dell' N totale.

La quantità media dello zolfo totale eliminato fu di gr. 1.04 per giorno; quella dell' H_2So_4 totale di gr. 0.9. Il rapporto fra H_2So_4 combinato ed il preformato fu in media di 8.69 %.

L'acido fosforico fu eliminato colla media giornaliera di gr. 2.34, del quale il 67.46 % era legato alle basi alcaline. Il rapporto fra P^2O^5 totale ed N totale è in media di 17.764 %.

Confronto dei due casi. — Paragonando i risultati dei due pazienti, si osserva un parallelismo degno di nota riguardo alla perdita per le feci dell'azoto, della anidride fosforica e della calce; una differenza si ha nella perdita del grasso, che nell'ammalata (2° caso) raggiunge una cifra doppia di quella che si è ottenuta nell'uomo, e nella perdita della MgO che nella donna è superiore di ⅓ a quella che si è avuta nell'uomo. Molto concordanti appaiono pure le cifre dei bilanci dove fa solo eccezione l' MgO che mentre nell'uomo offre un bilancio positivo di gr. 4.38 in complesso, nella donna si mostra negativo con perdita di gr. 2.309 *in toto*. Notevole somiglianza offrono pure i risultati dei vari gruppi dell'azoto urinario. Lo stesso dicasi per lo zolfo e per il fosforo delle urine.

Prendendo in esame i dati delle nostre ricerche e confrontandole con quelli ottenuti dagli altri autori, notiamo poliuria accentuata nell'uomo

La poliuria oltrechè dagli autori, che studiarono il ricambio nei basedowiani (Mueller, Kocher, Matthes, ecc.) fu notata anche da quelli che somministrarono sostanza tiroidea o tiroidina tanto nei basedowiani, quanto nei mixedematosi e anche negli individui sani (Kotte, David e Schiff, Ferranini e Greco, Scholtz, Vermehren, Hougardy e Langstein, ecc.). Così pure ottennero poliuria il Roos e il Tedeschi, i quali sperimentarono sui cani.

Corrispondentemente alla poliuria la densità in entrambi i casi è alquanto inferiore alla norma.

Nei nostri casi, contrariamente ai risultati ottenuti dalla quasi totalità degli autori, manca l'azoturia, perchè, come meglio vedremo in seguito, ci trovavamo in un periodo di risparmio d'azoto.

Osservando i risultati dell'azoto urinario troviamo da una parte diminuzione leggiera del rapporto fra azoto ureico ed azoto totale, e dall'altra aumento dello azoto degli amido-acidi, specialmente nell'uomo in cui appunto il rapporto fra azoto dell'urea e azoto totale era inferiore; e ciò si spiega in parte se si pone mente alle alterate condizioni di circolo epatico e quindi alla diminuita funzione di quest'organo. Infatti noi abbiamo aumento di amido-acidi maggiore nel primo caso, appunto in quello in cui queste condizioni di cose erano più accentuate.

Venendo all'ammoniaca troviamo che nel primo caso si elimina colla media giornaliera di gr. 0,621 e nel secondo di gr. 0,524. Questi valori normali o, per dir meglio, leggermente inferiori alla norma di 0,7 ammessa dal Neubauer c' indicano pure, sebbene non rigorosamente, che non vi fu consumo di tessuti dell'organismo e disgregazione dell'albumina.

Passando agli altri composti dell'urina sorvoleremo rapidamente sul modo di comportarsi dello zolfo, il quale non ci offre nulla di notevole.

La quantità di H_2So_4 combinato ci rivela che nei nostri casi, almeno durante il periodo delle ricerche, non erano per nulla aumentati i processi putrefattivi intestinali.

Parimente nulla degno di nota ci offrono i valori dell' P^2O^5 eliminata per le urine — gr. 2,4 nell' uomo e gr. 2,344 nella donna in media nelle 24 ore — essendo del tutto fisiologici.

La calce eliminata per le urine fu come quella eliminata per le feci abbondantissima — di gr. 1,37 nell'uomo e di gr. 1,276 nella donna — Questa forte eliminazione di calce attraverso i reni, denota la presenza di forte quantità di essa nell'albero circolatorio e ci induce a credere che la grossa perdita di calce avuta per le feci, sia in gran parte dovuta al riversarsi nell'intestino della calce riassorbita, non solo, ma anche di quella proveniente dai tessuti del corpo.

Per la magnesia le cifre — gr. 0,392 nel 1° caso e gr. 0,856 pel 2° — sono molto più prossime alle cifre fisiologiche; però sono sempre elevate e noi crediamo

che quest'aumento sia dovuto al parallelismo che sovente si osserva fra calce e magnesia.

Passando alle feci si ha che l'eliminazione di azoto pressochè normale nei primi giorni in entrambi i casi divenne piuttosto abbondante nel seguito dell'esperienze, specialmente nell'uomo, nel quale raggiunse la cifra di gr. 5,19 in media negli ultimi 3 giorni. La differenza però vien meno quando si pensi che le feci eliminate negli ultimi giorni da entrambi i malati, specialmente l'uomo, erano in maggior quantità, più del doppio di quelle eliminate nei primi giorni. E' vero che anche la media totale rimane sempre un poco superiore alla media normale, ma a giustificare il leggiero aumento vi concorrono due fatti: il primo di questi è che i malati si nutrivano piuttosto abbondantemente, specialmente l' uomo, e quindi si aveva un aumento delle scorie, le quali, come sappiamo, trascinano con sè una certa quantità di albumina (Von Noorden); il secondo fatto è che l'entrata di azoto era, con ogni probabilità, superiore al bisogno in individui che restavano in riposo e quindi è facile che l'eccesso abbandonasse il corpo colle feci.

Quindi a noi pare che qui vi siano sufficienti motivi per non ritenere anormale il leggiero aumento della perdita di azoto per le feci.

La percentuale di perdita dei grassi nel 1° caso — gm. 9.524 % — sull'entrata media di gm. 46.5 non offre alcunchè di notevole e possiamo considerarla come normale (Von Noorden). Non così nel 2° caso dove con un'entrata minore — gm. 39 in media — si ha la perdita di gm. 19.196 %.

Qui evidentemente occorre invocare qualche causa e noi la troviamo nel fatto che la paziente nei giorni 5 e 6 fu colta da diarrea.

La perdita di $P^2 O^5$ per le feci è fortissima, e mentre normalmente il 20-30 % dell'uscita del fosforo avviene colle feci e il resto colle urine (Von Noorden), qui si osserva il fatto inverso, cioè il 63,5 % passa per le feci e solo il 36,5 % per le urine.

Questo diabete fosforico intestinale fu notato non solo da tutti gli autori che si occuparono del ricambio materiale nel morbo di Basedow (Müller, Matthes, Kocher, Hirschlaff, Daddi, Baduel e Marchetti), ma anche dal Tedeschi che sperimentò sui cani provocando una sindrome analoga al morbo di Basedow, e da quegli autori che provarono l'azione della tiroide e della tiroidina nei sani e nei mixedematosi (David, Meyer, Kotte e Schiff, Ferrari, Ferrannini e Greco, Buerger, Richter e molti altri ancora). Per contrario, diminuzione di azoto e di acido fosforico ottenne il Kocher insieme all'attenuarsi ed alla scomparsa dei sintomi nei casi di asportazione parziale della tiroide nei basedowiani. Tedeschi volle anch'egli osservare nei cani quanto il Matthes ed il Kocher avevano notato negli uomini ed attuò la tiroidectomia parziale sopra una cagna in cui aveva ottenuto una sindrome analoga al morbo di Flajani-Basedow e della quale egli possedeva il ricambio di quando era allo stato fisiologico.

Infatti notò subito dopo la tiroidectomia diminuzione della diuresi, risparmio di azoto, leggiero aumento del peso dell'animale e forte abbassamento della cifra

del fosforo eliminato con diminuzione pure del rapporto fra $P^2 O^5$ ed azoto totale delle urine.

Per tutti questi motivi è quindi necessario, od almeno logico supporre che la tiroide abbia una grande influenza sulla eliminazione del fosforo. Avendo noi ora constatato, come del resto tutti gli osservatori, questa forte eliminazione di $P^2 O^5$ per le feci e sapendo che a costituirla, concorrono tre sorgenti: il fosforo non assorbito, il fosforo che si versa nell'intestino dal circolo e quello che viene espulso dalla parete dell'intestino come tale, vien fatto di domandarci a quale delle tre sorgenti bisogna attribuire questo aumento di eliminazione, o se più di una sorgente vi concorra.

E' tutt'altro che facile il rispondere adeguatamente a questa domanda; ma, come ammette il von Noorden e come A. Hougardy ed L. Langstein hanno in un loro recente lavoro sopra il ricambio materiale in un caso di mixoedema infantile confermato, noi sappiamo che una gran parte dell'aumento dell'eliminazione del fosforo è dovuto all'aumento di eliminazione della calce. I nostri dati su questo punto concordano perfettamente con quanto è ritenuto dai suddetti autori ed a tal proposito ricordiamo che nelle urine i fosfati terrosi sono eliminati in quantità presso a poco uguali a quelli alcalini. Ed è male che i ricercatori che ci precedettero abbiano trascurato il comportamento della calce, specialmente in quei casi in cui si aveva forte perdita di $P^2 O^5$, perchè oltre ad avere noi dei dati di controllo, l'ipotesi su esposta avrebbe avuto più valida conferma.

I risultati della perdita della calce dànno dei valori superiori all'entrata; ed anche qui ci si domanda in quanta parte vi concorra il mancato assorbimento e quanta sia la parte che viene riversata nell'intestino. In altre parole prevale la diminuzione dell'assorbimento della calce, oppure c'è nella malattia di Flajani-Basedow una esagerata eliminazione di calce? Data la mancanza di sufficienti dati la risposta è prematura. Solo ripetute ricerche possono illuminarci sul comportamento di questa base; a noi basta di richiamare su di ciò l'attenzione.

Abbiamo già notato l'aumento dell'uscita di fosforo delle feci e per spiegarlo in parte abbiamo invocato l'aumentata eliminazione della calce ed abbiamo ritenuto essere forse più verosimile pensare ad un aumento di eliminazione del fosforo, anzichè ad un mancato assorbimento; ora è logico supporre pure che a questa grandissima perdita di calce, come pel fosforo, vi concorra in buona parte la stessa sorgente. Tale ipotesi viene suffragata dalle molte osservazioni di alterazioni ossee notate nel morbo di Basedow. Talchè avremmo da una parte una mancata fissazione della calce nell'organismo e dall'altra un'eliminazione di quella che già vi si trova. Ma bastano questi due soli fatti a giustificare l'enorme perdita? Vi concorre pure una notevole diminuzione di assorbimento? Ci trovavamo noi per caso in entrambi i malati di fronte ad un periodo di bilancio negativo della calce a cui prima o dopo il periodo delle nostre ricerche sarà preceduto o seguirà un periodo di bilancio positivo o almeno perdita assai moderata? Questo noi non possiamo dire; solo si potrà vedere dopo ripetute ricerche nei vari stadi della malattia.

Se noi però ammettiamo questo, dobbiamo riconoscere un'assoluta indipendenza tra il comportamento della calce e del fosforo da quello dell'azoto, cosa che per il fosforo da molti viene ammessa e dal Tedeschi confermata; perchè nel nostro caso, non bisogna dimenticarlo, eravamo dinanzi ad un notevole risparmio d'azoto. Certo noi siamo proclivi a non ritenere costante una tale perdita di calce, la quale appare poco ammissibile.

In altri termini si avrebbe forse qui quello che in altri casi fu notato a proposito del bilancio dell'azoto.

Per la Mg. 0 benchè i risultati non siano nei due casi concordi, tuttavia in base al manifesto aumento di Mg. 0 nelle urine, noi concluderemmo per aumento di eliminazione in generale di magnesia come per il Ca O. Ma in relazione alla forte introduzione ed alla differente perdita per le feci, nell'un caso si ha un risparmio e nell'altro un *deficit*.

Sicchè concludendo abbiamo che i nostri due casi, come il caso di Scholtz e il caso di Daddi, Baduel e Marchetti, dimostrano che il dimagramento con relativa perdita di grasso e di albumina, come molti ricercatori hanno avuto, non è la regola costante ed assoluta nel morbo di Flajani-Basedow; anzi, secondo Scholtz, non è neppure sotto la dipendenza dell'andamento delle condizioni sintomatiche della malattia; talchè si può osservare anche accrescimento del peso del corpo senza che i principali sintomi obbiettivi mostrino alcun cambiamento.

Durante il periodo delle ricerche i nostri due pazienti hanno guadagnato in peso kg. 0.600 l'uomo, kg. 0.980 la donna.

Il risparmio d'azoto nei nostri casi è spiegabile col fatto che i malati durante il periodo delle ricerche si trovavano in istato di progressivo miglioramento, che rimanevano a riposo e che si nutrivano piuttosto abbondantemente, specialmente l'uomo.

Inoltre abbiamo avuto:

Diminuzione leggiera dei processi ossidativi rivelataci dal comportamento del rapporto fra azoto urico ed azoto totale, il quale era diminuito.

Aumento degli amido-acidi legabile, come abbiamo detto, alle alterate condizioni di circolo epatico in entrambi i malati.

Piccolo aumento di acido urico e dell'azoto precipitabile dalla miscela fosfowolframica-cloridrica.

Aumento dei fosfati terrosi nelle urine.

Aumento forte della eliminazione per le feci di P^2O^5 giustificato oltrechè dall'influenza dell'alterata funzione tiroidea, anche dalla forte perdita di calce per le feci.

Eliminazione esagerata di calce, tanto per le urine che per le feci.

Aumento di eliminazione di Mg. 0 per le urine e per le feci.

Notiamo per ultimo che mentre abbiamo potuto confrontare i nostri dati con quelli degli altri autori rispetto all'azoto, al solfo, al fosforo, non abbiamo potuto

fare altrettanto per la calce e la magnesia, e con due soli casi non si possono trarre sicure deduzioni; solo ripetuti esperimenti e lunghi periodi di osservazione potranno apportare quella luce che dalle nostre ricerche sembra richiedere il comportamento di queste due basi nel ricambio materiale del morbo di Basedow.

Di tutto quanto abbiamo esposto risulta chiaro il nesso fra la funzione tiroidea e le alterazioni del ricambio nel morbo di Basedow; e la spiccata contrapposizione di queste alterazioni con quelle del mixoedema avvalora maggiormente la teoria tiroidea del morbo di Basedow.

***

Prima di finire vorremmo dire un'ultima cosa, la quale forse non sarà priva di interesse pratico. Dopo i favorevoli esperimenti del Kocher suggeriti dallo Scholtz sulla cura fosforata — fosfato di sodio — in questa malattia, l'esperienza clinica affermò ripetutamente i vantaggi di questa cura; ora noi crediamo che sarebbe utile, stando ai risultati ottenuti nei nostri due casi, unire alla somministrazione del fosforo quella del calcio, provandone l'azione terapeutica ed osservandone il comportamento nelle urine e nelle feci nei varî periodi della malattia.

BIBLIOGRAFIA.

BLEITBREU e WENDELSTADT. Deutsche med. Wocheschrift, n. 22, 1895.

BUERGER. *Ueber die Beeinflussung des Sroffwechsels am gefunden Menschen durch Schildrusenfutterung*, Diss. Halle, 1895.

DADDI, BADUEL, MARCHETTI. *Ricerche sul ricambio materiale in caso di morbo di Flajani-Basedow*. La Clinica, Modena 6 gennaio 1904.

DAVID. *Ueber den Einfluss der Schilddrussenpraparate auf die N ausscheidung in Har*. Zeit. f. Heilk. Bd. 17.

DENNIG. Munch. med. Woch, n. 17 e 20, 1895.

LUCCESCHI V. *I processi d'ossidazione, di riduzione e di sintesi negli animali stiroidati*. Arch. ital. di Biolog. XXVI.

DUTTO e LO MONACO. Rendiconti della R. Accademia dei Licei, 1895.

EISELSBERG. *Uber Wachstum bei Tieren nach fruchzeitiger Schilddruesenexstipation*. Arch. f. klin. Chirurgie 49. S. 310.

EWALD. *Ueber einem durch die Schildruesentherapie geheilten Fall von Myxoedem*. Berl. klin. Wochenschs. 1895. 2 u. 3.

ID. — *Versuche ueber di Funktion der Thyresidaea*. Berl. klin. Wochenschs. 1899. S. 320.

GEORGIEWSKI. *Wirkung der Schilddrüsenpraeparate auf den tierischen Organismus*. Zeitschr. f. klin. Med. 1897. 33

FERRARINI A. e GRECO V. *Sulle modificazioni del ricambio materiale nel mixedema per azione della tiroide*. Riforma medica, 1897, III.

FERRARI. *Il ricambio materiale nell'uomo dopo la somministrazione della tiroidina*. Pavia 1906. *Trattato di terapia alimentare di* V. LEYDEN. Vol. I, p. I, p. 194.

GLUZINSKI und LEMBERGER. May's Jahresb. XXIX, p. 492-493.

GRAWITZ. *Beitrag zur Wirkung des Thyrojodins auf Stoffswechsel bei Fettsucht*. Munch. med. Woch., n. 14, 1896.

HIRSCHLAFF. *Zur Path. und Klinik des Morbus Basedowii*, Zeit. f. Kl. Med. Bd. 36. p. 200.

HOUGAADY und LANGSTEIN. *Stoffwechselversuch an einem Fall von infantilen Myxoedem*. Jarbuch für Kinderheilkunde und Phys. Erziehung. 1° aprile 1905.

ISRAI VAS a GARA. Deutsche med. Woch., 28, 1896.

KOCHER. *Ueber Morbus Basedowii* Mittheil. aus den Grenzgeb. d. Med. und Chir., Jena 1902.

KOTTE. *Zur Kenntniss der physiologischen und therapeutischen Wirkung der Stoffwechsel bei d. Basedow' schen Krankeit.* Inaug. Diss., Würzburg. 1890.

MAGNUS-LEVY. *Ueber den respiratorischen Gaswechsel unter den Einfluss der Thyroiden,* ecc., Berl. Kl. Woch. 30, 1895.

ID. — *Untersuchungen zur Schilddruesen Frage.* Zeit. f. Kl. Med., 1897.

ID. — *Gaswechsel und Fettumsatz bei Mixoedem und Schilddruesenfuetterung.* Verhandlung. des Congresses f. innere Medicin. 1886.

MATTHES. *Zum Stoffwechsel bei Morbus Basedowii,* Verbandt. des Congresses f. innere Medicin. 1897.

MEYER L. F. *Beitraege zur Kenntnis des Phosphorstoffwechsels.* Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904.

MUELLER. *Beiträge zur Kenntnis d. Basedow' schen Krankeit.* Deut. Arch. f. Kl. Med. LI. 1903.

ID. — *Pathologie des Stoffwechsels* in Lesdens Handbuch.

NAPIER. *Diuresis und increased excretion of urea in the thyreoid treatment of myxoed.* Lancet. 1893, September.

NOORDEN (Von). *Patologia del ricambio materiale.* Traduzione ital. del dott. V. Ascoli, Soc. Ed. Dante Alighieri, Roma.

NOTNAGEL. Cap.° *Morbo di Basedow. Trattato di terapia alimentare di* v. LEYDEN, II, 2, 185.

ORD and WHITE. British Medical Journal. 1903.

PORGES. *Exsperimenteller Beitrag zur Wirkung und Nachwirkung. von* Schildruesengift. Berl. klin Wochens. 1900.

REIDEL. *Ueber di Resorption und Ausscheidung des Kalkes.* Arch. f. exp. Path.

ROSS. *Ueber die Einwirkung der Schilddruese auf den Stoffwechsel etc.* ZEITSCHR. f. physiol. Chem 1895-96. 21.19.

ID. — Muench. Med. Woch. 1906, n. 47.

ID. — *Schilddruesentherapie und Iodothyrin.* Habilitationschrift. 1897, Freiburg.

SALOMON. *Il ricambio dei gas nel morbo di Basedow ecc.* Berliner klin. Wochenschrift, n. 24, 13 giugno 1904.

SCHIFF A. *Ueber die Beeinfiussung der Stoffwechsels durch Hypophysis und Thyroidea-Praparate* Zeit. f. Kl. Med. Bd. 32.

SCHOLTZ *Ueber den Eiufluss der Schildruesenbehandlung auf den Stoffwechsel des Menschen insbesondere bei M. Basedowii.* Centralbl. f. innere Medicin. 1895, n. 43-44. Centr. f. Inn. Med. 44, 1895.

TEDESCHI E. *Contributo alla patogenesi del gozzo esoftalmico.* Giorn. della R. Acc. di Med. di Torino, 5. 1902. *Ancora della patogenesi del gozzo esoftalmico. Il ricambio materiale nel gozzo esoftalmico sperimentale.* Giorn. della R. Acc. di Med. di Torino, 2. 3. 1903

TREUPEL. *Stoffwechseluntersuchung bei einem mit Thyroiodin behandelten Falle.* Muenchener med. Wochenschrift, n. 6 e 38.

VOIT. t. *Stoffwechseluntersuchungen beim Hunde mit fischer Schilddruese etc.* Zeitschr. f. Biologie. Bd. 95. 1897.

ID. — Physiol. des Stoffwechsels.

II.

REGIO ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA
diretto dal Prof. G. BACCELLI

Studî sulle modificazioni indotte da varie acque minerali antiuriche sul ricambio materiale dell'uomo

per il dott. GIACOMO REM-PICCI
Professore di Chimica e Microscopia Clinica nella R. Università di Roma.

(*Continuazione, vedi fascicolo n. 6*).

V.

ELIMINAZIONE DELL'ACIDO URICO.

Un argomento assai sfruttato da quanti intendono di lanciare un nuovo rimedio contro la gotta e la diatesi urica è quello di vantarne le virtù solventi sull'acido urico. Non fa mestieri davvero che io mi dilunghi a dimostrare come non sia assolutamente permesso applicare all'organismo vivente i risultati ottenuti in vitro. Pur concedendo che una data sostanza attraversi l'organismo inalterata, la diluizione con la quale essa arriverebbe ai tessuti non sarebbe certamente più paragonabile a quella sperimentata in vitro come necessaria alla soluzione dell'acido urico. Senza perciò negare in modo assoluto che in qualche caso l'introduzione di una sostanza sorta l'azione solvente desiderata, mi sembra che simile concetto non sia da utilizzarsi nell'apprezzare le virtù terapeutiche di un dato rimedio.

Premesse queste considerazioni, passo a riferire alcuni esperimenti fatti in vitro sulla solubilità dell'acido urico nell'acqua di Fiuggi, intrapresi a titolo direi quasi di curiosità, per constatare una proprietà di quest'acqua, che a priori ci lascia alquanto scettici, sebbene già più e più volte constatata.

1. Un calcolo di acido urico del peso di gm. 1.835 (previo essiccamento) fu posto in 100 cmc di acqua Fiuggi il 14 luglio 1905.

Dopo 10 giorni l'acqua accuratamente decantata e filtrata dava evidentissima la prova della muresside caratteristica per l'acido urico. Rinnovata l'acqua il 24 dello stesso mese ed esaminata dopo 15 giorni dà lo stesso risultato; rinnovata ancora l'8 agosto e saggiata dopo un mese, si ottiene sempre positiva la reazione della muresside. L'acqua sovrastante al calcolo appare torbida tinta in giallastro, con materie in sospensione. Il calcolo è eviden-

temente corroso e ai primi di ottobre, cioè dopo circa 3 mesi di permanenza nell'acqua Fiuggi, ha perduto gm. 0.250 di peso.

2. Si sega in due metà un calcolo di acido urico, e si immergono rispettivamente in circa 200 cmc. di acqua Fiuggi e di acqua distillata.

Dopo alcuni giorni nell'acqua Fiuggi è evidente la reazione della muresside, nell'acqua distillata è negativa.

3. Si pesano separatamente 2 gm. di acido urico nativo disseccato alla stufa: uno se ne immerge in 100 di acqua Fiuggi, l'altro in altrettanta acqua distillata.

Dopo 3 giorni l'acqua Fiuggi decantata e filtrata dà la prova delle muresside; l'acqua distillata no.

Da queste esperienze risulta dunque chiaro il potere solvente della Fiuggi sull'acido urico dei calcoli e su quello nativo. Analoghe esperienze intraprese con l'acqua Mangiatorella non mi dettero risultato positivo; ed un calcolo di acido urico del peso di gr. 1.856, immerso in quest'acqua il 23 luglio 1906 non aveva perduto che 6 milligrammi, ripesato dopo due mesi.

Per la determinazione dell'acido urico nelle urine, mi valsi del metodo di Hopkins che consiste nel precipitarlo sotto forma di urato di ammonio, che viene poi trasformato in acido urico, il quale poi fu calcolato in base all'N svoltosi, come NH_3 con una combustione e distillazione col metodo di Kjeldhal.

Venendo ora alla costatazione degli effetti ottenuti nei nostri esperimenti sulla eliminazione dell'acido urico, noi possiamo riassumerli così:

E' fuori dubbio che sotto l'azione di quasi tutte le acque sperimentate da noi si verifica un aumento nella eliminazione dell'acido urico, talora notevole, a paragone del periodo in cui il medesimo soggetto ha fatto uso della stessa quantità di acqua comune. Nei numerosissimi casi sperimentati con la Fiuggi, questa regola subisce una sola eccezione. La quale però non è che apparente, se si riflette che l'acqua comune è stata somministrata dopo la Fiuggi e nel giorno successivo alla emissione di un calcolo, il quale naturalmente, come suole accadere, è stato accompagnato dalla eliminazione di renella. Stando sempre ai casi sperimentati da noi, nè volendo generalizzare, la Fiuggi avrebbe mostrato sempre il massimo effetto: seguirebbero poi la San Pellegrino e la Evian; la Vittel invece avrebbe dato il minimo effetto.

La Mangiatorella, nei due casi sperimentati, non dà aumento di acido urico a paragone dell'acqua Marcia; mentre neppure nel terzo, nel quale è mancato il periodo di paragone con l'acqua comune, la cifra di eliminazione dell'acido urico si dimostra assolutamente così alta da poter permettere la conclusione di un effetto positivo sotto questo rapporto.

L'acqua distillata produce anche, a paragone dell'acqua comune, una

maggiore eliminazione di acido urico per le urine, il quale però è inferiore a quello provocato dalle acque minerali. Questo fatto è dimostrato bene dagli autoesperimenti intrapresi a digiuno sui colleghi tanto dalle cifre singole, quanto sopratutto sommando insieme tutte le cifre corrispondenti all'acido urico eliminato. Noi infatti otteniamo: acido urico eliminato con

Acqua Marcia	Acqua Fiuggi	Acqua distillata
—	—	—
4.08	5.33	4.85

Dal comportamento della eliminazione dell'acido urico in questi esperimenti noi tragghiamo un'altra conclusione importante, e cioè che l'aumento dell'acido urico segue molto rapidamente alla introduzione dell'acqua minerale ingerita.

Due altre questioni ci corre l'obbligo di esaminare relativamente alla eliminazione dell'acido urico, e cioè se l'aumento sia in relazione alla quantità dell'acqua bevuta, e quanto tempo esso possa prolungarsi. Questi dati possono avere grande importanza pratica, poichè ci possono esser di guida nel metodo di somministrazione delle acque minerali.

Al primo quesito noi dovremmo rispondere negativamente, facendo il paragone tra le cifre ottenute nella prima serie di esperimenti (estate 1905) nei quali furono somministrati 2 litri d'acqua, e quelle risultanti dalle esperienze successive (inverno e primavera del 1906) con un litro; poichè in questi ultimi la eliminazione media giornaliera dell'acido urico supera spesso la cifra di un grammo, che eccezionalmente è raggiunta nei primi esperimenti. Però, sebbene queste cifre abbiano un incontestabile valore, non dobbiamo tacere che ci mancano i termini esatti del paragone, trattandosi di individui diversi, osservati in epoche differenti, nè sottoposti a dieta precisamente identica. Nella eliminazione dell'acido urico l'elemento individuale si manifesta in un modo chiaro, e nei nostri esperimenti si trovano casi nei quali le cifre dell'acido urico si mantengono sempre ad un livello alto (p. es. caso X); mentre in altri, alle stesse condizioni, le cifre sono costantemente minori. Quale fatto è dimostrato bene nei colleghi che sperimentarono su sè stessi contemporaneamente a digiuno (il dott Rolli ha si può dire costantemente una eliminazione di acido urico minore dei colleghi). In questi esperimenti appunto nei quali una volta fu somministrato 1 litro di acqua e due volte una quantità doppia, notiamo che la eliminazione dell'acido urico aumenta con la maggiore introduzione di acqua (e propriamente con tutte le specie di acqua, sebbene in proporzione diversa).

Un successivo esperimento, bevendo 3 ½ litri di acqua Fiuggi, è appena utilizzabile, perchè il tempo non fu sufficiente a raccogliere tutte le urine corrispondenti all'acqua bevuta; ma dimostra intanto un grande au-

mento di acido urico nello stesso spazio di tempo contemplato negli altri precedenti esperimenti.

Per avere poi dei dati sulla durata della maggiore eliminazione dell'acido urico sotto l'azione delle acque minerali capaci di provocarla fu tenuto un soggetto (caso XV) sotto l'osservazione per 15 giorni con 1 ½ litri di acqua Fiuggi. In questo alle alte cifre (1 gr.) di eliminazione dei primi giorni (3) seguono cifre man mano decrescenti (gr. 0.5-0.3 per 5 giorni); poi di nuovo si ha un aumento negli ultimi 7-8 giorni (gr. 0.4-0.7).

Sicchè dunque dovremmo concludere che l'eliminazione dell'acido urico può essere, ma non sempre, in relazione diretta con la maggiore introduzione di acqua; e che l'aumento osservato può, con oscillazioni, durare per qualche tempo.

Finalmente, come abbiamo praticato per gli altri elementi, noi abbiamo esaminato le oscillazioni giornaliere dell'acido urico e i rapporti di questo con la eliminazione della quantità delle urine.

Dall'esame delle cifre noi vediamo che in generale la eliminazione dell'acido urico non subisce grandi variazioni tra un giorno e l'altro, durante l'uso delle varie acque, sebbene non manchino eccezioni.

Le variazioni in più e in meno si verificano nello stesso senso di quelle osservate sulla quantità della urina delle 24 ore; sebbene, per eccezione, si verifichi anche il contrario. Non si nota poi tra i due valori un rapporto proporzionale, nel senso che, ad esempio, al doppio di eliminazione di quantità di urina, corrisponda altrettanto aumento nella cifra dell'acido urico.

Negli studi odierni sul ricambio materiale, oltrechè alla valutazione delle cifre assolute nell'eliminazione dell'acido urico, si suole dare importanza al rapporto col quale l'acido urico viene eliminato rispetto all'azoto totale. In altre parole, si vuole vedere quanta parte dell'azoto totale esca sotto forma di acido urico. Si può verificare infatti il caso che sotto un dato stimolo il ricambio azotato in generale subisca un impulso che naturalmente si rivela anche con un aumento proporzionale nella eliminazione dell'acido urico; mentre si dànno casi nei quali il ricambio di quest'ultimo prodotto è influenzato indipendentemente da quello azotato.

Noi abbiamo studiato i nostri casi anche sotto questo rapporto, eseguendo il calcolo dell'azoto che abbandona l'organismo sotto forma di acido urico (ciò che facilmente si ottiene sapendo che l'acido urico contiene ⅓ del suo peso di N), e vedendo a quanto per cento del totale ammonta l' N dell'acido urico. Dall'esame delle cifre relative noi possiamo trarre le seguenti conclusioni:

Noi vediamo che la percentuale dell'N che esce sotto forma di acido urico, o, in altre parole, la quantità relativa di acido urico agli altri prodotti azotati di ricambio (sopratutto quindi all'urea) non subisce variazioni degne

di nota sotto l'uso delle acque minerali a paragone dell'acqua comune e della distillata. Ciò vale quanto dire che quando l'azoto totale aumenta per effetto delle acque minerali, aumenta in eguale proporzione anche l'acido urico. La percentuale dell'N che esce sotto forma di acido urico oscilla in limiti abbastanza ristretti sulla cifra del 2 al 3 %; raramente si ha una percentuale maggiore.

Le cose cambiano negli autoesperimenti, nei quali osserviamo che la percentuale dell' N che fuoriesce sotto forma di acido urico si eleva costantemente con un minimo di 5 e più % ad un massimo di più che 11; mentre la media si aggira sul 7 %. Notiamo subito che però l'andamento del fenomeno non presenta differenze degne di nota tra le varie acque; tanto che prendendo le medie di tutte le esperienze noi otteniamo le seguenti cifre:

Acqua Marcia	Fiuggi	Distillata
7.99 %	7.45 %	7.94 %

La ragione del fatto sembra dunque sia in relazione col grande volume di acqua bevuta in uno spazio breve di tempo; il quale trascinerebbe relativamente più acido urico che altri prodotti azotati. A conforto di questa supposizione sta il fatto che le più basse cifre percentuali dell'acido urico le troviamo nel primo autoesperimento, nel quale fu introdotto un litro di acqua e non due come negli altri.

Possiamo concludere riguardo a questo argomento che tutte le acque sperimentate da noi hanno il doppio effetto — in misura diversa — di far aumentare parallelamente l'acido urico con l'azoto totale; mentre con altre acque — come per esempio con la Sangemini bene studiata da Lo Monaco — i due fenomeni non procedono di pari passo, verificandosi invece accanto ad un aumento dell' N totale una diminuzione dell'acido urico.

VI.

Eliminazione della ammoniaca.

Le determinazioni della ammoniaca, per le quali fu adoperato il metodo di Schlösing, furono intraprese solo nei casi studiati nell'anno 1906.

I risultati ottenuti si possono riassumere così:

Con le acque minerali sperimentate si nota in genere un aumento nella eliminazione della ammoniaca (tranne che per la Mangiatorella la quale ci dà la minima cifra di ammoniaca osservata in tutti gli esperimenti). Però l'aumento della ammoniaca non è così costante, nè così notevole come quello che si verifica per l' N totale e per l'acido urico.

VII.

Riassunto dei risultati e loro interpretazione.

I risultati principali cui siamo giunti si possono dunque riassumere così:

Con tutte le acque minerali sperimentate si ha un aumento nella quantità delle urine; un aumento nella eliminazione dell'azoto totale urinario; una diminuzione invece di quello fecale. Per l'acido urico si verifica anche una maggiore e spesso notevole eliminazione: spesso aumenta l'ammoniaca.

Per la Fiuggi possiamo anche aggiungere una assai maggiore rapidità di eliminazione che per l'acqua comune; una riduzione nella eliminazione dei materiali solidi. Non è escluso naturalmente che anche per le altre acque si verifichi una rapida eliminazione; ma questa conclusione non ci è permessa non avendo per le altre intrapreso delle ricerche *ad hoc*.

L'acqua distillata ci avrebbe dato dei risultati intermedi tra quelli ottenuti con la Fiuggi e quelli con l'acqua comune.

L'acqua Mangiatorella — sempre stando ai casi sperimentati da noi — non ci avrebbe dato altro risultato positivo che una diminuzione nella eliminazione dell'ammoniaca.

Ci corre ora l'obbligo di spiegare o di tentare di spiegare i fatti riscontrati; di interpretare cioè possibilmente il meccanismo di azione delle acque minerali del genere di quelle sperimentate.

Come primo fatto importante dobbiamo intanto notare che acque di diversa natura e composizione ci hanno dato dei risultati simili con differenze solo di grado sull'organismo umano.

Per spiegarci l'azione diuretica di un'acqua minerale noi dobbiamo ammettere col Chiaïs che ne avvenga un rapido assorbimento, una rapida circolazione nell'organismo ed una rapida eliminazione.

Riguardo all'assorbimento sappiamo per esperienza che alcune acque sono assorbite più rapidamente di altre, donde appunto la distinzione di acque *leggere* e *pesanti*.

Il fenomeno del rapido assorbimento che si manifesta a sua volta con la eliminazione per i reni, non sta solo in rapporto con lo scarso contenuto in principii minerali dell'acqua ingerita. Poichè nelle nostre esperienze ad esempio lo abbiamo visto più evidente con la Fiuggi che con l'acqua distillata, la quale è il tipo più perfetto dell'acqua oligometallica.

L'acqua minerale, rapidamente assorbita dall'organismo, può a sua volta stimolare, per i principii che contiene, il rene ad una maggiore secrezione: forse anche indirettamente provocando un'attiva eliminazione di materiali escrementizi, di cui alcuni, come l'urea, sono diuretici.

Il lieve contenuto in sali delle acque che, come la Fiuggi, riescono eminentemente diuretiche, ci può spiegare perchè l'urina eliminata dopo la introduzione dell'acqua sia povera di sali; ma è pur ammissibile che il fenomeno stia in rapporto anche al rapido passaggio che esso fa per l'organismo, in modo da non aver tempo per così dire di caricarsi di sali; mentre riesce a trasportare quasi meccanicamente per un'azione elettiva di lavaggio le scorie azotate che si trovano nell'organismo. Così appunto riusciamo a spiegarci come le urine che susseguono alla introduzione della Fiuggi sieno più povere di sali, ma più ricche di azoto di quelle che corrispondono alla introduzione dell'acqua distillata.

Riguardo appunto al ricambio dell'azoto noi dobbiamo innanzi tutto spiegarci la diminuzione dell'N fecale che abbiamo riscontrata moderata, ma costante, durante l'uso di tutte le acque minerali. Evidentemente questo fatto non può essere in relazione che con una migliore utilizzazione degli alimenti da parte del sistema digerente, poichè sarebbe strano di andare a pensare che con l'uso delle acque minerali venisse ad esser ancora ridotta quella scarsa quantità di N proveniente dai succhi digerenti, la quale costituisce in ogni caso la minima parte dell'N fecale. Del resto è osservazione assodata dalla esperienza che molte acque minerali hanno la virtù di migliorare i poteri digestivi dell'organismo.

Neppure è il caso di discutere se l'aumento dell'N urinario sia in rapporto con la diminuzione di quello fecale, perchè tra i due fatti non vi può essere relazione quantitativa.

L'aumento nella eliminazione dell'N urinario che è uno dei fatti più salienti osservati nei nostri esperimenti, e deve ritenersi come un effetto diretto delle acque minerali sul ricambio della materia, poichè esso avviene in misura così grande anche a digiuno, può essere spiegato in vario modo, e forse l'origine di questa azoturia non è identica in tutti i casi.

Non sembra davvero sostenibile l'ipotesi che con le acque minerali si possa produrre una decomposizione di tessuti che poi si riveli con una iperproduzione di azoto; come si verifica nella febbre e con l'uso di veleni.

Si può credere che con l'uso delle acque minerali gli scambi cellulari subiscano uno stimolo, un impulso che si riveli in definitiva con una maggiore produzione di azoto. E l'ipotesi sarebbe tanto più ammissibile in quanto si sa che spesso con una cura del genere migliorano i poteri digestivi, aumenta l'appetito, le funzioni organiche si rendono più attive; tutto l'organismo infine ne risente un giovamento.

Ma perchè il miglioramento delle funzioni organiche abbia la sua manifestazione nell'attivato ricambio occorre un certo tempo; mentre noi vediamo che all'uso delle acque minerali sussegue immediatamente un aumento nella quantità dell'azoto urinario.

Con la Fiuggi, con la quale abbiamo fatto esperienze *ad hoc*, abbiamo potuto constatare che l' effetto della azoturia è stato, si può dire, istantaneo.

Sicchè dunque, senza negare che le acque minerali da noi sperimentate possano avere per effetto di eccitare gli scambi cellulari, dobbiamo spiegare, almeno in parte, con un altro meccanismo la azoturia da esse provocata.

Meglio rispondente ai fatti osservati ci sembra l'ipotesi che le acque minerali in questione abbiano la proprietà di caricarsi, e di trascinare le scorie azotate esistenti nell'organismo. Si tratta insomma di una azione depurativa di lavaggio.

Questa proprietà si può ritenere in parte dovuta ad un'azione dell'acqua come tale; ma per la massima parte è propria delle acque minerali; infatti queste somministrate nello stesso volume che l'acqua comune hanno un effetto assai superiore in questo senso. Con l'azione del lavaggio epurativo dell'organismo noi ci spieghiamo bene la rapidità degli effetti verificati.

Del resto i due concetti di stimolo al ricambio azotato, ed epurazione dell'organismo dalle scorie azotate in parte si compenetrano, e si completano, poichè l'azione sul ricambio cellulare può appunto consistere nello stimolare il protoplasma cellulare a liberarsi delle scorie azotate che per così dire lo inquinano. Attivare il ricambio nell'organismo può anche significare fargli compiere un lavoro di epurazione dei succhi e tessuti.

Questa ipotesi della epurazione dell'organismo, sul cui probabile meccanismo torneremo più tardi, spiega bene anche i risultati ottenuti sulla eliminazione dell'acido urico.

Anche qui la rapidità del fenomeno che abbiamo verificato sopratutto negli auto-esperimenti a digiuno per la Fiuggi sta appunto ad avvalorare la nostra ipotesi non solo; ma anche le scariche di acido urico sotto forma di emissione di renella ci fanno ammettere che si tratti di depositi gia formati, che vengono eliminati per azione diretta dell'acqua.

Intanto numerose conte di globuli bianchi eseguite nei soggetti sperimentati ci hanno fatto escludere che si produca una leucocitosi; ciò che potrebbe spiegarci una maggior produzione di acido urico nell'organismo, essendo oramai dimostrato che questo stato è legato di conseguenza ad una maggior produzione di acido urico.

La maggiore eliminazione dell'acido urico potrebbe a sua volta essere spiegata da che questo acido fosse portato in soluzione da sostanze contenute nelle acque minerali adoperate.

Nel discutere l'azione delle acque minerali, si nota una spiccata tendenza in parecchi autori a voler riferire i risultati ottenuti ai singoli componenti delle acque stesse, ed a considerarle sotto questo rapporto come altrettante

soluzioni più o meno concentrate di dati sali: così per esempio nel pregevole lavoro del Leva sull'acqua Tarasp, i risultati sul ricambio sono spiegati appunto come l'effetto dovuto alle singole sostanze disciolte in quell'acqua. Questo modo di vedere, se applicato troppo rigorosamente, non mi sembra giusto; anzi in taluni casi parmi assolutamente errato. Partendo da questo criterio noi verremmo all'assurda conclusione che alle acque poco mineralizzate debba competere una azione meno energica di altre o perfino nulla; ciò che, tra l'altro, è smentito appunto dalle nostre esperienze; come pure potrebbe credersi che una soluzione opportunamente fatta di taluni sali possa avere in qualche caso la stessa azione di un'acqua minerale.

Così l'azione delle acque alcaline, da tempo usate contro la diatesi urica e la gotta, è stata voluta attribuire agli alcali in esse contenuti. Ma, come risulta dalla copiosa letteratura esistente in proposito, bene riassunta nel recente trattato di Minkowski sulla gotta, le ricerche istituite sul ricambio con l'uso degli alcali non hanno approdato a risultati chiari ed univoci.

Ammettendo poi che gli alcali agiscano, come taluni vorrebbero, portando in soluzione l'acido urico, è più che dubbio che le acque, anche relativamente molto mineralizzate, possano elevare l'alcalinità del sangue e dei tessuti in modo da poter agire in questo senso.

* * *

Ammesso dunque come ipotesi più probabile, che l'organismo per effetto di alcune acque minerali subisca un'azione depuratrice nel senso che si liberi delle scorie azotate e dell'acido urico, sospese e depositate in succhi e tessuti, ci è lecito considerare questa azione come un fatto di osmosi, prodotto dalla scarsezza dei principî minerali contenuti in un'acqua? Questo concetto è sostenuto appunto dal Colombo in un recente scritto sull'acqua Fiuggi, nel quale egli ammette che gli effetti indotti da quest'acqua sieno dovuti alla sua grande purezza, al suo scarsissimo contenuto in principî fissi. Il Colombo, del resto, non ci comunica ancora i risultati dei suoi esperimenti, che dovrebbero servire di base al suo ragionamento. Comunque, mi sembra che la sua ipotesi non sia accettabile. Certamente i fenomeni dell'osmosi, come sono comunemente intesi, debbono esser presi in considerazione; ma non sono sufficienti a spiegarci tutti i fatti osservati. Infatti, adottando la ricordata teoria, l'ideale delle acque antiuriche sarebbe rappresentato dall' acqua distillata. Ed in conseguenza il Colombo, per giustificare la sua preferenza per la Fiuggi all'acqua distillata, è costretto a rammentare come sotto l'uso di questa avvenga una demineralizzazione progressiva dell'organismo che può condurre fino a morte.

Facciamo intanto osservare come tali effetti deleteri non sono affatto temibili in cure di breve durata, come quelle che razionalmente sogliono intraprendersi con le acque minerali, potendosi sufficientemente riparare alle perdite subìte con l'introduzione degli ordinari alimenti. Ma sono proprio i fatti che smentiscono in modo diretto la supposizione che la Fiuggi possa paragonarsi nella sua azione all'acqua distillata.

In vista appunto della speciale composizione della Fiuggi, ho intrapreso la numerosa serie di esperimenti comparativi con l'acqua distillata; dai quali è emersa la conseguenza che l'azione di quest'ultima si avvicina, sotto parecchi punti di vista, a quella della Fiuggi; ma le resta grandemente indietro per grado.

Già questo basterebbe a combattere la teoria del Colombo; ma altre due considerazioni ancora ce la debbono far respingere. L'acqua Mangiatorella, che, in un elenco di acque classificate in ordine alla loro purezza, è messa dal Colombo immediatamente dopo la Fiuggi, non ha dato nei nostri esperimenti effetti neppur lontanamente paragonabili a questa. Viceversa delle acque che per composizione o per ricchezza in principî minerali si discostano, ed anche notevolmente, dalla Fiuggi, come la San Pellegrino, la Vittel, la Evian, esplicano un'azione che nei rapporti del ricambio non le è molto dissimile.

Anche per rapporto ai sali, l'acqua Fiuggi ci dimostra che ha un'azione tutta propria, non paragonabile all'acqua distillata; poichè mentre con questa si ha una certa eliminazione di sali, con la Fiuggi se ne ha una molto minore.

Mi pare dunque che tanto per la Fiuggi, quanto per altre acque, anche diverse dal punto della composizione chimica, debba ritenersi che esse agiscano non per quel che non contengono, ma proprio per quel che contengono.

Noi possiamo benissimo immaginare come anche acque di composizione differente possano avere comune la proprietà di stimolare l'attività delle cellule a compiere un lavoro di epurazione, e liberarsi dai principii di metamorfosi regressiva che le ingombrano.

Con questo concetto ci rendiamo pure conto del perchè una quantità anche moderata di acqua minerale sorta l'effetto desiderato; nè sia necessario che i risultati ottenuti, specie sulla eliminazione dell'acido urico, siano proporzionali alla quantità di acqua ingerita, come dovrebbe essere se esse esercitassero una azione solvente su questo acido, o se agissero solo in virtù della loro scarsezza in sali. Anzi con il concetto dello stimolo cellulare possiamo invece comprendere come sia per lo meno inutile introdurre delle grandi quantità di acqua, poichè quello stimolo deve ad un certo punto cessare.

Simile ipotesi fu accennata anche dal dott. Chiaïs nel Congresso di Venezia, prendendo appunto occasione di parlare sulla mia comunicazione.

Ed egli svolge anche più precisamente ed ampiamente i suoi concetti in due comunicazioni posteriori sull'acqua di Evian. Il Chiaïs da una serie di considerazioni viene ad ammettere che i componenti dell'acqua in parola si trovino allo stato di ioni; lo stato della materia sarebbe estremamente dissociato, capace quindi di dar luogo ad altre combinazioni.

Questo stato della materia, dotata di speciale attività, è in grado di provocare uno stimolo sulla funzione del protoplasma cellulare che si rivela con fenomeni di osmosi per i quali si dà luogo a più vivaci scambi delle cellule.

L'A. suppone che gli ioni attivi sieno dotati di un movimento vibratorio sincrono con quello dei componenti il protoplasma cellulare, e perciò l'acqua Evian riesca in taluni casi straordinariamente efficace.

Il Chiaïs spiega bene con la sua teoria i fatti da lui riscontrati: quali inutilità della ingestione di grandi quantità d'acqua, potendo essere sufficienti allo scopo di risvegliare l'attività chimica dei tessuti anche delle quantità moderate; necessità di bere l'acqua a digiuno, poichè gli effetti non ne sono uguali se usata durante i pasti, venendosi così a perdere lo stato ionico dei suoi componenti, ciò che la rende simile ad una qualunque acqua da tavola.

Il Chiaïs sostiene che l'acqua di Evian abbia sopratutto una azione regolatrice sugli scambi; ossia che riporti alla norma ed in una maniera durevole la funzione chimica del protoplasma cellulare, la quale si esplica a sua volta con una eliminazione senza oscillazioni notevoli dei materiali di metamorfosi regressiva per le urine. Egli illustra con parecchi esempi di fatto questo meccanismo di azione da lui supposto.

I risultati ottenuti da noi, anche con l'acqua di Evian, non contraddicono i fatti riscontrati e la ipotesi emessa dal Chiaïs; poichè se noi abbiamo ottenuto un aumento nella eliminazione dei prodotti azotati di metamorfosi regressiva, possiamo molto ragionevolmente ammettere che su di un organismo in cui gli scambi molecolari sieno rimasti in un certo torpore, lo stimolo provocato dalle acque minerali si riveli innanzi tutto con un aumento dei prodotti di metamorfosi regressiva. Mentre più tardi, liberatosi l'organismo dalle scorie che ingombravano il protoplasma cellulare, ora mercè l'azione dell'acqua come ringiovanito e ricondotto alla sua normale funzione, gli scambi si livellino ad un perfetto equilibrio che denota lo stato di normale funzionalità degli organi.

Noi, nei nostri esperimenti, che sono stati tutti relativamente di breve durata, non avremmo, per così dire, potuto sorprendere che i primi effetti della cura delle acque minerali; ossia la eliminazione dei materiali escrementizi accumulati nell'organismo che si avvia a raggiungere l'equilibrio dei suoi scambi.

Non è qui il luogo di discutere ampiamente se e fino a qual punto le ingegnose ipotesi del Chiaïs possono essere accettate, e se possono essere applicate anche a spiegare il meccanismo di azione di altre acque minerali. Forse qui, come in altri argomenti del genere, non è il caso di generalizzare.

Per l'acqua Fiuggi le recentissime scoperte del Nasini e del Levi sulla sua azione catalizzatrice, ci aprono il campo a nuove e razionali supposizioni sul meccanismo di azione di quest'acqua. Dimostrata in essa da questi studii la proprietà catalitica, simile ai fermenti, è più che ammissibile che tale proprietà esplichi la sua azione anche sul protoplasma cellulare, stimolandolo ad una più energica funzione. Gli AA. sono portati ad attribuire tali proprietà catalizzatrici ai metalli rari e sopratutto al vanadio ai cui composti spettano energiche proprietà ossidanti. Ora appunto i misteriosi pervertimenti della nutrizione che si esplicano nella cosidetta diatesi urica non sono dai più attribuiti a difetto di ossidazioni?

Che se il vanadio è contenuto in quantità per così dire imponderabile, ma ben dimostrata, nell'acqua di Fiuggi non è il caso di insistere a dimostrare che una sostanza di energica azione debba essere introdotta a grandi dosi nell'organismo, perchè vi esplichi la sua azione.

Nelle proprietà catalizzatrici dell'acqua in parola noi troviamo dunque certamente una spiegazione razionale, cui si adattano tutti i fatti osservati.

Qualunque sia del resto l'intimo meccanismo di azione delle acque minerali, del gruppo di quelle da noi studiate, mi sembra che possiamo ritenere come esse, per i materiali che contengono, felicemente distribuitivi per qualità e quantità, abbiano il potere di stimolare a più energica e regolare attività gli scambi dell'organismo.

Con le idee che siamo venuti svolgendo non possiamo più meravigliarci, come delle acque di composizione differente possano sortire sull'organismo effetti molto simili.

(*Continua*)

III.

Ospedale di Santo Spirito in Sassia

Sui disturbi psichici nell'uremia

per il dott VASCO FORLI',
medico aiuto negli ospedali di Roma, assistente nella R. Clinica psichiatrica.

Già Lasègue (1) aveva richiamato l'attenzione su alcuni disturbi psichici che si manifestano nell'uremia: indifferenza, apatia, torpore; e, malgrado più tardi il Griesinger (2) affermasse che le malattie dei reni non hanno importanza nell'etiologia delle psicopatie, e che i sintomi cerebrali del morbo di Bright non vanno annoverati fra le malattie mentali, numerosi osservatori rivolsero più tardi l'attenzione a questo argomento.

Disturbi psichici (confusione, allucinazioni transitorie) si presentano, in molti casi di nefrite, come fenomeni iniziali dello stadio terminale [Onigmann (3)]. Ma oltre questi casi, in cui i sintomi mentali possono venire considerati come un epifenomeno, altri ne esistono in cui il delirio assume una importanza preponderante, e ai quali ben si addice il nome di follìa brightica [Dieulafoy (4)].

A tale denominazione non corrisponde però un complesso sintomatico determinato; anzi, può dirsi che all'uremia sono stati riferiti i quadri più disparati. Bischoff (5) ammette, è vero, che i sintomi più di frequente riscontrati siano quelli della confusione mentale, ai quali, nei soggetti ereditariamente predisposti, possono aggiungersi tratti catatonici. Ma le osservazioni di Hagen (6) dimostrerebbero che l'uremia, acuta e cronica, può dar luogo a quadri malinconici, o ad accessi alternanti di mania e di malinconia; Brissaud (7) descrisse un quadro di uremia cerebrale con atteggiamenti catalettiformi; De Fleury (8) ammise che le psicosi del brightismo possono assumere la forma di mania, di melanconia con idee persecutive, di stupore, di deliri allucinatori; nel caso di Maggiotto (9) esisteva mutismo, eccitazione psicomotrice, tendenza a commettere atti violenti contro gli altri e contro sè stesso; Scherb (10) descrisse un caso in cui, nel corso dell'uremia, si svilupparono i segni della confusione mentale accanto ad una sindrome cerebellare; in un caso osservato da Lugaro (11), ad uno stato d'indebolimento mentale, torpore, apatia si aggiungevano sintomi a focolaio, sì da simulare un tumore del lobo frontale sinistro; e Coulonjou (12), in seguito alla ritenzione di urina consecutiva a restrin-

gimenti cicatriziali dell'uretra, osservò un delirio simulante quello della paralisi progressiva.

Oggi in molti trattati di psichiatria viene dedicato alle psicosi uremiche un capitolo speciale. Ma poichè, come innanzi si è detto, il quadro caratteristico è tutt'altro che ben delineato, nel singolo caso, quando venga riscontrata l'albuminuria, manca ogni preciso criterio per stabilire se essa sia la causa della psicosi, o rappresenti solo una coincidenza fortuita.

Ma v'ha di più; anche ammesso un rapporto tra la nefrite e la malattia mentale, resta dubbio se l'affezione renale abbia direttamente determinato l'insorgere della psicosi, o soltanto favorito il manifestarsi di essa. E così il Ballet (13) non ammette una follia brightica speciale, e ritiene l'intossicazione uremica egualmente capace sia di risvegliare la predisposizione latente, provocando così l'esplodere di una psicosi costituzionale, sia di determinare da sè sola una sindrome mentale con i caratteri delle intossicazioni di origine endogena.

Fermarsi però a questo modo di vedere è un arrestarsi a mezza via. Malgrado la psichiatria abbia ancora molti quesiti da chiarire, essa può ritenersi ormai in possesso di cognizioni sicure e, quel che più importa, di metodi d'indagine rigorosi, i quali autorizzano le migliori speranze di progresso. Sicchè è lecito credere che, sulla guida di numerose ed accurate osservazioni, si giungerà infine non solo a sceverare quei casi, se ve ne hanno, in cui l'uremia rappresenta soltanto la causa occasionale per l'insorgere di una psicosi d'altra natura, ma anche a stabilire i caratteri speciali delle sindromi mentali legate direttamente all'uremia, sì da poterle distinguere da tutte quelle determinate da intossicazioni di origine diversa. Per giungere a ciò è necessario anzitutto l'analisi accurata di un abbondante materiale; indi un lavoro di sintesi mediante il quale, eliminando quanto vi è, nei singoli casi, di accessorio e di secondario, si riesca a delineare i tratti caratteristici delle psicosi uremiche.

Naturalmente sono utilizzabili a questo scopo solo quei casi in cui il rapporto fra uremia e disturbi psichici risulta in modo incontrastabile; e poichè ciò non accade frequentemente, io credo interessante comunicare un caso di tal genere caduto sotto la mia osservazione.

R. R. di anni 58, da Roma, vetturino dapprima, poi, da molti anni, garzone di negozio; ammogliato, cattolico, di coltura elementare.

Il padre è morto in età di circa 60 anni, sembra per cachessia malarica; non aveva mai sofferto alcun disturbo nervoso; non era bevitore. La madre morì a 33 anni, sembra di tubercolosi polmonare. Ha tre sorelle vive, in buona salute, non sofferenti di malattie nervose; tre altre sono morte in età rispettivamente di 6, 10 e 16 anni, per malattie che non si riesce a precisare. Due fratelli sono morti in età adulta, non si sa per quale malattia; un altro, strenuo bevitore, morì in seguito ad un attacco di apoplessia a 58 anni; un quarto fratello è vivo e sano. L'infermo nega recisamente che in famiglia vi siano stati casi di malattia nervosa o mentale.

Il paziente è nato a termine, dopo gravidanza e parto normali, e in buone condizioni; fu poi allattato successivamente da varie donne, a quanto egli dice, tutte con latte cattivo. Racconta che fino all'età di 4 anni non fu in grado di camminare da solo. A 10 anni avrebbe sofferto il vaiolo; attualmente non si scorgono tracce di detta malattia. Nel 1868 contrasse febbri malariche, che durarono 3 mesi; nel 1886 fu di nuovo malarico per circa un anno e mezzo. A 25 anni soffrì blenorragia, cui seguì adenite inguinale bilaterale suppurata. Nega assolutamente di aver contratto ulceri; ma riferisce che una volta, a causa di una eruzione cutanea, si fece visitare da un medico, il quale gli disse trattarsi di sifilide, e gli prescrisse una cura, che egli però praticò solo per pochissimi giorni; ciò malgrado l'eruzione cutanea scomparve in breve tempo, e più tardi l'infermo non ha mai presentato alcun segno di sifilide secondaria o terziaria.

Non ha mai sofferto convulsioni.

Dice di essere stato sempre di carattere irritabile e strano. A 17 anni, all'epoca del governo papale, fu arrestato perchè portava un cappello di forma proibita; più tardi è stato varie volte in carcere, una sol volta accusato (a quanto egli dice, a torto) di furto, tre o quattro altre volte per ferimenti in rissa.

A 28 anni prese moglie, e ne ebbe due figlie, morte rispettivamente a 3 e 6 anni, non si sa per quale malattia. Fin dai primi anni di matrimonio l'infermo vive separato dalla moglie, che lo tradiva; egli la sorprese insieme con l'amante e, armatosi di un lungo chiodo, ne inferse a questi 3 colpi, alla moglie 14.

A 20 anni, non si sa per quali motivi, dette segni di alienazione mentale, per cui fu ricoverato al manicomio. Egli non sa dare schiarimenti intorno ai sintomi allora presentati; nessuna notizia esiste negli archivi del manicomio. Solo si sa che l'infermo, internato il 10 ottobre 1879 con diagnosi di frenosi paralitica (?), fu dimesso guarito l'11 febbraio 1880.

Assicura di non aver mai fatto uso abbondante di vino, e di non aver mai bevuto liquori.

Egli dice però che già l'ingestione di piccole quantità di vino erano sufficienti a produrre in lui gli effetti sgradevoli dell'ebbrezza.

Dice che da vari anni soffre di insonnia e di senso di peso alla testa; non ha avuto formicolii, vertigine, vomito, però da due anni orina abbondantemente sì da essere costretto ad alzarsi ogni notte 4 o 5 volte.

Circa 8 mesi fa ha notato affanno, che è andato gradualmente aumentando, fino a costringerlo a ricoverare all'Ospedale il 14 settembre 1906. Qui i sanitari riscontrarono ipertrofia cardiaca, rantoli umidi alle basi, urina abbondante (cmc. 1800-2000), a peso specifico basso (1010-1012), contenente albumina. Non esisteva a quell'epoca alcun disturbo mentale. Fu sottoposto a dieta lattea e gli vennero praticate iniezioni di caffeina. Uscì migliorato il 23 settembre 1906.

Tornato a casa migliorò ancora, finchè l'affanno scomparve del tutto; ma dopo poco esso si manifestò di nuovo, dapprima lieve, poi sempre più grave, fino a divenire intensissimo negli ultimi giorni di febbraio. In quest'epoca egli si sentiva intontito, gli sembrava, egli dice, « di avere in testa come un vulcano »; però non commise mai stranezze. La sera dell'1 marzo, mentre si recava spontaneamente all'ospedale per farvisi di nuovo ricoverare, fu preso improvvisamente da viva agitazione; si gettò in terra urlando, chiedendo aiuto, lacerandosi gli abiti; non ha memoria chiara di ciò.

In tale stato fu ricoverato nel reparto degli agitati dell'Ospedale di Santo Spirito.

Esame obbiettivo (2 marzo 1907). — Stato della nutrizione, deficiente. Mucose pallide, lievemente cianotiche. Lingua leggermente impatinata. Non edemi. Si palpano all'inguine piccoli gangli duri; non al collo nè all'epitroclea. L'infermo è affannato, ma l'esame dell'apparecchio respiratorio riesce negativo. La punta del cuore batte al sesto spazio, all'esterno della emiclaveare; esiste manifesto ritmo di galoppo; alla punta si percepisce un rumore sistolico aspro. Il polso è teso, ritmico, frequente (100). La temperatura era di 37-4° al momento dell'ingresso, ma dopo poche ore è discesa al disotto di 37°, e durante tutto il tempo della degenza all'ospedale ha oscillato fra 36-4° e 36-8°.

Nell'orina si riscontra albumina in discreta quantità, non zucchero.

L'*esame nevrologico* accuratissimo non fa rilevare alcuna alterazione.

Esame antropologico. — Una breve osservazione rivela la presenza di numerose note antropologiche. L'esame accurato, praticato più tardi, ha fatto rilevare quanto segue:

Statura, cm. 152.4; grande apertura delle braccia, cm. 145. Misure del cranio: circonferenza massima mm. 570, emicirconferenza anteriore mm. 300, emicirconferenza posteriore mm. 270, emicirconferenza destra mm. 295, emicirconferenza sinistra mm. 275. Curva anteroposteriore mm. 355, semicurva anteriore mm. 190, semicurva posteriore mm. 165. Diametro anteroposteriore mm. 196, diametro trasverso massimo mm. 152. Indice cefalico 76.55.

Cranio dolicocefalo. Manifesta plagiocefalia crociata anteriore destra, posteriore sinistra. Occipite prominente, capelli radi, brizzolati, con vortice unico spostato verso destra. Fronte alta. Bozza frontale destra assai più prominente della sinistra. Profilo facciale ortognato. Arcate sopracciliari marcate, sopracciglia castagnoscure non riunite sul nasion. Naso aquilino. Bocca grande, rettilinea; labbra piuttosto grosse, specie il superiore. Mancato accavallamento delle arcate dentarie; molti denti avariati, parecchi mancano per carie; in nessuna delle arcate è spuntato il terzo molare; non diastemi. Le orecchie sono inserite in posizione leggermente obliqua, con il padiglione alquanto distaccato dal piano osseo, e sono tra loro asimmetriche per impianto e per forma. L'orecchia destra è un po' più grande della sinistra, impiantata più in alto e alquanto più indietro; l'elice, poco accartocciato nella sua branca montante, si continua nella conca dividendo questa nettamente in due metà, una superiore, l'altra inferiore; l'antelice prevale sull'elice; il lobulo è sessile. A sinistra il lobulo non è sessile e appare notevolmente ridotto di volume (la porzione inferiore fu recisa, in rissa, da un colpo di coltello); la branca montante dell'elice appare, nella sua prima porzione, come smorzata; la branca discendente divide, come a destra, la conca in due porzioni; l'antitrago prevale sul trago, la fossetta intertragica è assai spaziosa. Leggero grado di torace imbutiforme. Lieve scoliosi lombare a convessità sinistra. Mani tozze; indice e anulare, in ambo i lati, allo stesso livello.

Esame psichico. — L'infermo si mantiene soltanto per breve tempo tranquillo nel suo letto; di tanto in tanto, anche senza che nessun stimolo esterno venga ad importunarlo, si agita e si solleva a sedere, gridando che lo si vuole avvelenare. Interrogato, risponde a malincuore con evidenti segni di ostilità verso il medico e il personale d'assistenza. E' disorientato nel tempo e nel luogo (non ricorda la data,

risponde di non sapere se è giorno o notte; crede di essere al Viale del Re, in treno, ecc.). e pare anche che non abbia un concetto esatto della propria persona (dice di chiamarsi Giovanni, Antonio, ecc.). L'attenzione spontanea è nulla, la conativa scarsissima. La percezione è ritardata e limitata alle domande più semplici. Le risposte vengono date con notevole ritardo e rivelano torpore e limitazione evidente dei processi associativi; spesso anzi egli non risponde affatto a tono. Anche spontaneamente esprime idee deliranti di persecuzione confuse e slegate; afferma che tutti lo odiano e lo perseguitano; dice che i medici vogliono avvelenarlo per farlo oggetto di studio, li tratta da assassini e promette loro che verranno uccisi nella prossima rivoluzione sociale; accusa gli infermieri di pungerlo con la forchetta per tutto il corpo (probabilmente allude alle iniezioni eccitanti che gli vengono praticate). Non risultano allucinazioni visive ed acustiche; dopo vive insistenze si riesce a fargli confessare che i cibi hanno odore e sapore sgradevoli. E' irritabile, ostile, sospettoso. Non chiede dei parenti, non si occupa affatto degli altri infermi. Non commette alcun atto violento o impulsivo, ma reclama continuamente che lo si lasci in libertà, perchè non vuole rimanere in mezzo agli assassini. Si presta poco docilmente all'esame.

Terapia. — Si sottopone l'infermo a dieta lattea, e si praticano iniezioni di caffeina e clisteri salini.

10 marzo. — Nei primi giorni lo stato dell'infermo si è mantenuto invariato; il paziente si è lagnato sempre di esser fatto segno ad una quantità di dispetti. Da due giorni invece è diminuita l'agitazione e si va facendo più evidente il torpore intellettuale. L'infermo non grida più, non si ribella quando gli si praticano le iniezioni; rimane ordinariamente disteso, con gli occhi chiusi, non risponde alle domande del medico, rifiuta cibi e bevande, sicchè è necessario insistere energicamente per indurlo a nutrirsi. Non esprime più idee di avvelenamento. Domanda talora il vaso, ma per solito orina in letto. Per questo fatto non è possibile misurare la quantità di orina emessa nelle 24 ore. L'orina, esaminata varie volte, è chiara, limpida, ha peso specifico 1014-1016, contiene $\frac{1}{2}$-$\frac{1}{4}$ ‰ di albumina; nel sedimento si riscontrano cilindri ialini e granulosi. L'affanno è un po' diminuito.

11 marzo. — Da questa notte è di nuovo agitato; torna a dire che lo si vuole avvelenare, si lagna di cefalea, si raccomanda che non gli si cavino gli occhi.

15 marzo. — E' ritornato, poco a poco, più calmo, ma ha sempre paura che lo si avveleni. Non rifiuta più il cibo. Continua ad orinare a letto, e qualche volta vi defeca.

17 marzo. — E' più tranquillo, non si lagna più di nulla, nega di aver paura di venire avvelenato. Appare orientato rispetto al luogo ed al tempo. Si mostra sempre ostile verso i medici e gli infermieri, che guarda sorridendo in aria canzonatoria. Nelle urine persiste albumina in scarsa quantità.

22 marzo. — Il miglioramento ha continuato. Non esistono più idee deliranti, i discorsi dell'infermo sono più coerenti; si mantiene però sempre ostile. Non si riesce ad ottenere che conservi l'orina delle 24 ore; egli continua ad orinare a letto, e rifiuta di dire il motivo della sua disobbedienza. L'affanno è scomparso, la cefalea è cessata.

Si sospende la somministrazione di caffeina.

29 marzo. — E' tranquillo, ilare; si riesce a farlo parlare a lungo. Si mostra ben orientato, risponde in modo coerente alle domande; rammenta di avere accu-

sato, all'inizio della malattia, idee di persecuzioni di cui ora riconosce l'assurdità. Nega di aver mai avuto allucinazioni visive o acustiche, mentre conferma che gli sembrava che i cibi avessero odore e sapore sgradevole.

Si è riusciti finalmente ad ottenere che conservi le orine delle 24 ore. La quantità di esse supera i 2000 cmc., talora raggiunge i 2700; il colore è giallo-chiaro, la reazione debolmente acida, il peso specifico oscilla tra 1008 e 1012; esistono solo tracce di albumina; esistono sempre, quantunque in scarsa quantità, cilindri jalini e granulosi.

5 aprile. — Continua il miglioramento. L'infermo parla, ride, mangia volentieri; solo di tanto in tanto commette, a quanto riferiscono gli infermieri, qualche stranezza: butta l'acqua per terra, dice di non voler più conservare l'orina.

15 aprile. — L'infermo non presenta più alterazioni psichiche apprezzabili. E' in discrete condizioni di nutrizione, le mucose sono bene irrorate, non più cianotiche. Lingua umida, pulita. Non edemi. La punta del cuore batte al 6° spazio, all'esterno della mammillare; l'itto è rinforzato; esiste lieve pulsazione epigastrica; non fremiti; l'aia di ottusità cardiaca è lievemente aumentata, ma il ventricolo destro non deborda; alla punta si sente manifesto ritmo di galoppo; il 2° tono aortico è rinforzato; non si odono più soffi. Nell'orina si riscontrano tenui tracce d'albumina; il sedimento mostra cilindri ialini e qualche frammento di cilindri granulosi, scarsi leucociti, qualche cellula vescicale.

20 maggio. — L'infermo esce dall'ospedale, in apparenza completamente tranquillo. Non accusa alcun disturbo, è tornato alle condizioni psichiche abituali. Nell'orina esistono però sempre tracce minime di albumina e nel sedimento si riscontrano cilindri. E' sempre percettibile nettamente il ritmo di galoppo.

Riassumendo brevemente i fatti rilevati nel caso riportato, troviamo:

In un uomo di 58 a., affetto da nefrite cronica, si sviluppa, insieme con affanno e cefalea, una alterazione psichica in forma di uno stato confusionale con allucinazioni gustative e olfattive e con idee deliranti, vaghe e slegate, di persecuzione. L'esame obbiettivo fa rilevare polso teso, ipertrofia del ventricolo sinistro, manifesto ritmo di galoppo; l'urina contiene $^3/_4$ ‰ di albumina, nel sedimento appaiono cilindri ialini e granulosi. Si interpretano tutti i sintomi, somatici e psichici, come legati alla alterazione renale e si sottopone l'infermo ad una cura adatta. L'affanno e la cefalea diminuiscono gradualmente, fino a sparire; i sintomi psichici vanno anche essi attenuandosi e si dileguano completamente in poco più di un mese. Simultaneamente diminuisce la quantità di albumina contenuta nelle orine, finchè se ne rilevano tracce appena apprezzabili.

Il rapporto fra i sintomi somatici dell'uremia e la sindrome mentale presentata dall'infermo non può assolutamente venir messo in dubbio. Mancava infatti ogni altra causa cui potesse venire attribuito il manifestarsi del disturbo mentale; i segni somatici e psichici insorsero, si accentuarono e regredirono con perfetto parallelismo; il complesso sintomatico mentale corrispondeva perfettamente a quello che comunemente si osserva nelle intossicazioni; con un regime dietetico e terapeutico appropriato alla malattia renale si ebbe un rapido miglioramento fino alla guarigione.

Ormai, del resto, come innanzi si è detto, è nota la possibilità dell' insorgere di disturbi mentali nel corso di malattie renali, ed i casi comunicati di vere psicosi uremiche sono sufficientemente numerosi. Le conoscenze che si hanno intorno ai disturbi mentali provocati da sostanze esogene tossiche (alcool, morfina, coecaina, ecc.) e tossoinfettive (deliri del tifo, del vaiolo, dell' influenza, ecc) facilitano la interpretazione dei sintomi psichici legati all' uremia.

Come è noto, fatta astrazione dai casi, per lo meno rarissimi. in cui le alterazioni psichiche dei nefritici potevano venir riferite all' amaurosi (!) o, al pari degli stati crepuscolari post-epilettici, agli eccessi convulsivi (Bischoff (5)), sono stati invocati, a spiegare la genesi dei disturbi mentali, due fattori: l'edema cerebrale e l' intossicazione. All'edema dà importanza il Cantani (14); mentre invece il Lugaro (11) pensa che la presenza o l'assenza dell'edema cerebrale valga solo a modificare il quadro dell'affezione.

Il nostro caso, mancando il reperto anatomico, non autorizza a trarre conclusioni precise. Ma la assenza di edemi constabili nel resto dell'organismo, e i caratteri intrinseci della psicosi depongono a favore della ipotesi tossica.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Lasègue. Arch. gén. de méd. 1852.
(2) Griesinger. *Tratt. delle malatt. ment.* 1865.
(3) Honigmann. Zeitschr. f. prakt. Aerzte 1896.
(4) Dieulafoy. Soc. méd. des Hôp. 1883.
(5) Bischoff. Wiener klin. Wochenschr. 1898.
(6) Hagen. Allg. Zeitschr. f. Psych. u. ger. Med. XXXVII.
(7) Brissaud. Sem. méd. 1893.
(8) De Fleury. Sem méd. 1899.
(9) Maggiotto. Rif. med. 1904.
(10) Scherb. Rev. neurol. 1902.
(11) Lugaro. Riv. di pat. nerv. e ment. 1900.
(12) Coulonjou. Annales méd. chir. du Centre, etc. 1905.
(13) Ballet. *Traité des mal. ment.* Paris, 1903, p. 45.
(14) Cantani. L'arte medica, 1900.

Tip Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(47)

Anno XIV. Roma, agosto 1907 Vol. XIV-M. (fasc. 8.)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
diretto dal prof. A. DE GIOVANNI

Corso di Nevropatologia

Le emiplegie dolorose e la sindrome talamica di Dejerine-Roussy

Lezione clinica del prof. R. MASSALONGO
raccolta dallo studente FEDERICO BRUNETTI.

Capita frequentemente nella pratica di vedere emiplegici od emiparetici i quali si lamentano di dolori nella parte paralizzata, prevalentemente lungo gli arti e nelle articolazioni, dolori molte volte così diffusi ed accentuati da impedire o rendere più difficili e stentati i movimenti.

Questi dolori post-emiplegici, che si presentano ordinariamente molto tempo dopo l'ictus apoplettico, possono avere una origine varia, ma nella maggioranza dei casi, un'*origine periferica*. Ricordano i dolori artritico-reumatici, perchè con predilezione si localizzano nelle grandi articolazioni e nelle rispettive masse muscolari; infatti questi dolori non sono continui, ma si presentano di solito ad accessi di durata più o meno lunga e vengono provocati od esacerbati dalla fatica, da movimenti attivi o passivi e risentono facilmente delle variazioni atmosferiche. Come i dolori reumatici migliorano col riposo, coll'uso di antireumatici ed analgesici somministrati internamente od applicati esternamente sulle località dolorose. Molte volte le grandi articolazioni non solo sono dolorose nei movimenti e sotto la pressione, ma ancora si presentano tumefatti con discreto essudato intrarticolare, facilmente rilevabile colla palpazione. Sono queste le *artriti degli emiplegici*, delle quali mi sono diffusamente occupato

nella mia monografia *Sulle artropatie croniche* (1). Ma, come ho detto, questi dolori degli emiplegici non sono limitati alle articolazioni, ma estesi anche alle masse muscolari dei vari segmenti degli arti, dolori muscolari esacerbati dalla pressione sui muscoli stessi e lungo i cordoni nervosi.

Questi dolori reumatoidi degli emiplegici si presentano con maggiore o minor frequenza anche a seconda della predisposizione individuale, del temperamento artritico e neuropatico del soggetto.

Assai spesso, con questi dolori delle articolazioni e dei muscoli, sono contemporanee contratture ed atrofie muscolari, atrofie muscolari che io interpreto quali conseguenze di nevriti periferiche, nevriti la cui genesi è ancora discussa; di questo problema fisiopatologico vi ho intrattenuto due anni or sono nelle mie *Lezioni sulle polinevriti*.

Incidentalmente vi ricorderò i dolori localizzati ad una metà del corpo che precedono gli attacchi di emiplegia. Sono questi i dolori *pre-emiplegici* che possono anche in questa circostanza localizzarsi sui muscoli, sui tendini, sulle articolazioni e più raramente sui nervi. Secondo le osservazioni di Weiz-Mitchell e Ferret questi dolori pre-emiplegici sarebbero stati osservati nel 10 % degli emiplegici presi in blocco; la patogenesi di questi dolori è ancora circondata da oscurità.

Molto più rari, per fortuna rarissimi, sono i *dolori post-emiplegici di origine centrale;* già ricordati da Anton, Edinger e Golscheider, costituiscono appunto quella sindrome di cui oggi voglio specialmente occuparmi, *l'emiplegia dolorosa*, argomento fino adesso poco conosciuto e poco studiato.

Questi dolori negli emiplegici d'origine centrale sono precoci nella loro comparsa, vuoi qualche giorno dopo l'insulto apoplettico, vuoi qualche mese dopo. Hanno lor sede non solo negli arti paralizzati, ma ancora alla faccia ed al tronco; alla faccia possono occupare la fronte, la guancia, l'orbita, l'occhio, il mento e l'orecchio, sempre dal lato ammalato. Negli arti non si localizzano con predilezione nelle articolazioni, ma si irradiano su tutta la loro lunghezza, anche alle dita delle mani e dei piedi. Non è facile capire dagli ammalati la sede esatta di questi dolori, se superficiali o profondi; la maggior parte di essi però insistono nel localizzarsi alla pelle ed al tessuto cellulo-grassoso sottostante. Questi dolori sono continui, con esacerbazioni parossistiche, qualche volta così intensi da strappare grida ai poveri ammalati e da impedire loro il riposo di notte e di giorno; nell'ammalato di Edinger aveano assunto una tale intensità da condurlo al suicidio. Questi dolori post-emiplegici d'origine centrale, che caratterizzano il quadro clinico delle emiplegie dolorose, di solito spontanei, possono venire esacerbati dai movimenti attivi o passivi ed anche dal più piccolo tocco della pelle: il freddo, il caldo servono pure ad esacerbarli. Gli ammalati paragonano i loro dolori ora a scottature superficiali o profonde, ora a delle trafitture, alle atroci sensazioni di

(1) MASSALONGO. *Artriti croniche*. Vallardi ed., Milano, 1901. — *Artropatie croniche* Relazione al Congresso della Società di medicina interna, in Napoli, 1897.

schiacciamento o lacerazioni delle carni. Come vi ho detto, questi fenomeni dolorosi hanno di solito un andamento parossistico e si presentano per crisi; nell'intervallo di queste restano delle sensazioni di formicolio od intorpidimento nelle estremità o nella faccia od altre disestesie. Carattere importantissimo, speciale di questi dolori postemipiegici d'origine centrale, è quello di non cedere all'uso di alcun anelgesico interno od esterno; nulla riesce a portare sollievo a questi poveri ammalati, le cui sofferenze sono assai spesso crudeli ed intollerabili.

Come avete compreso, questi dolori d'origine centrale differiscono da quelli che v'ho descritto precedentemente e che meritano esser chiamati periferici, pel loro inizio più precoce, per la sede, per l'intensità, per l'evoluzione e per la loro resistenza, infine, ad ogni mezzo curativo.

Prima di diffondermi nella interpretazione fisio-patologica di questo strano ed eccezionale avvenimento, non vi sarà discaro ch'io vi presenti un esempio tipico di *emiplegia dolorosa*, dal quale apprenderete altre interessanti particolarità che solo oggi possono avere una spiegazione, in seguito a diligenti ricerche istituite da valorosi neuropatologi della scuola della Salpêtrière.

Ai primi di marzo dell'anno 1905 venne condotto nel mio servizio all'Ospedale Maggiore di Verona un ammalato in sulla sessantina, di professione muratore, sofferente da oltre sei mesi in seguito ad un attacco di emiplegia sinistra. Della paralisi era rapidamente migliorato e poteva camminare abbastanza bene e servirsi del braccio per le ordinarie occupazioni. Egli ricorreva all'ospedale per intensi dolori parossistici localizzati in varii punti del lato sinistro del corpo, dolori così intensi che gli toglievano ogni riposo, pei quali alcun espediente curativo, le stesse iniezioni di morfina ad alte dosi, non valevano a sollevarlo. Raccontò come fino dal giorno che lo colse l'insulto cerebrale, avesse sempre goduto di buona salute, eccettuati ricorrenti disturbi gastrici ed intestinali, specie tutte le volte che abusava del vino, pel quale aveva una esagerata predilezione. Qualche giorno prima dell'accidente aveva avuto leggiere vertigini: una di questa precedette da vicino l'ictus apoplettico che lo colse nel salire le scale la sera rincasando, e cadde a terra, senza perder però completamente la conoscenza, rimanendo solo confuso e stordito; al rumore della caduta accorsero i suoi che lo aiutarono ad alzarsi ed a mettersi a letto. Subito era palese una paralisi quasi completa della metà sinistra del corpo, compresa la faccia; oltre la paralisi di moto si accorse, e se ne accorsero i famigliari, che la metà corrispondente del corpo aveva anche perduto ogni sensibilità. Libera la parola e sempre lucida l'intelligenza, normali i sensi specifici e regolari le funzioni degli sfinteri. Due o tre giorni dopo i movimenti ricomparvero, quasi completamente, agli arti paralizzati. Ma fin da quell'epoca cominciarono a molestarlo dolori acuti, trafittivi e lacerativi, ora all'arto superiore, ora a quello inferiore, ora alla faccia; e lo meravigliava e l'impressionava il fenomeno della contemporanea insensibilità delle medesime località ove avean sede i dolori.

Egli si chiamava fortunato di aver riacquistato così presto la funzione dei

suoi arti, ma questa contentezza eragli amareggiata da queste insopportabili crisi dolorose che gli strappavano assai spesso grida e lamenti; più volte ebbe idee di suicidio.

Tre mesi circa dopo l'attacco apoplettico comparvero altri fenomeni che gli rendevano l'esistenza ancora più triste. Non poteva più servirsi, come prima, del braccio sinistro a motivo di movimenti involontari estesi a tutto l'arto, ma più manifesti alle mani ed alle dita; anche all'estremità inferiore corrispondente, in ispecie alle dita dei piedi, comparvero analoghi movimenti involontari, tremori che, dalla descrizione fattami e da quanto si vedeva al momento della nostra visita, avevano tutti i caratteri dei tremori post-emiplegici coreico-atetosici.

Questo stato di cose si protrasse per tutto il tempo che rimase a casa sua; anche le frequenti iniezioni di morfina, che egli stesso si praticava, non servivano a calmarlo, per cui sfiduciato ed esaurito, volle esser condotto all'ospitale. Vedemmo infatti un uomo emaciato, colle apparenze di un'età ben superiore, colla fisionomia sconvolta, sulla quale si leggeva l'espressione della sofferenza e della mestizia. Aveva le arterie superficiali rigide e tortuose, il cuore ipertrofico, a spese specialmente del suo ventricolo sinistro. Tutti i movimenti degli arti di sinistra erano ben conservati, nè esisteva traccia di contrattura muscolare; però la forza muscolare da questo lato, misurata al dinamometro, si dimostrava diminuita. Nel parlare di scorgeva ancora una leggera paresi del facciale inferiore dallo stesso lato. Il riflesso rotuliano e quello del tendine d'Achille di sinistra erano un po' esagerati e così i riflessi tendinei dell'arto superiore; ma era assente il segno di Babinski.

Il fenomeno però che più di tutti colpiva l'esaminatore era l'accentuata alterazione della sensibilità superficiale e profonda, più di questa che di quella. Aveva ipoestesia manifesta a tutta la metà sinistra del corpo e contemporaneamente analgesia, alle estremità più palese che sul tronco e sulla faccia. La puntura con uno spillo non era bene risentita ed in luogo della puntura accusava molestissima sensazione di scottatura. Anche la mucosa boccale dal lato sinistro e la mucosa congiuntivale erano ipoestesiche. Diminuita pure era la sensibilità termica per il caldo e per il freddo e completamente perduta la percezione delle attitudini nei differenti segmenti degli arti di sinistra. E così era grandemente compromesso il senso stereognostico, per cui l'ammalato non conosceva, colla mano sinistra, nè la forma, nè altre proprietà fisiche di un oggetto, nè sapeva perciò, ad occhi chiusi, in alcun modo distinguerlo e definirlo.

I movimenti involontari di cui sopra abbiamo ricordato l'inizio, avevano tutti i caratteri di quelli coreico-atetosici e più esattamente di quelli dell'emiatetosi postemiplegica; e coll'emiatetosi sinistra era presente un certo grado di emiatassia dallo stesso lato, una esitazione ed incertezza nell'eseguire determinati movimenti.

Quello che più insistentemente reclamava il povero paziente durante le nostre visite, era di attenuargli le frequenti crisi dolorose che andavano sempre

più accentuandosi e prolungandosi; ed invero tutti i mezzi interni ed esterni, il massaggio, la corrente elettrica, il caldo, il freddo, i bromuri, gli oppiacei, i narcotici e gli analgesici in genere, non riuscivano che raramente a moderare l'intensità del dolore.

Sia durante le crisi dolorose che fuori di queste, non fu mai possibile trovarne una spiegazione in rilevabili alterazioni dei muscoli, delle articolazioni o dei nervi. Differenze adunque fondamentali esistevano fra questi dolori e quelli frequenti negli emiplegici — dolori reumatoidi — che più sopra vi ho ricordato.

Il prolungato riposo a letto portava qualche sollievo alle sue diuturne pene, ma le condizioni generali già scadute, l'inappetenza assoluta, avevano ridotto il povero ammalato in condizioni di vera emaciazione.

Due mesi dopo la sua entrata all'ospedale, in seguito ad una pneumonite acuta sinistra a decorso atipico, il paziente moriva.

All'autopsia, oltre l'infiltrazione grigia pneumonica del lobo inferiore del polmone sinistro, ateroma centrale ed ipertrofia con dilatazione del ventricolo sinistro del cuore, null'altro si trovò degno di nota negli organi del torace e dell'addome.

Nell'emisfero cerebrale destro si rilevò *un piccolo focolaio di rammollimento* interessante gran parte del talamo ottico e più specialmente il suo nucleo esterno con limitata diffusione al segmento posteriore della capsula interna: il suo volume non superava quello di una piccola ciliegia. Nessun'altra alterazione venne osservata nelle altre parti del cervello, nel cervelletto, nella protuberanza, nel midollo allungato, solo numerose chiazze ateromasiche sulle arterie della base.

E' questo un tipico esempio di quelle rarissime osservazioni che passano sotto il nome di *emiplegie dolorose*, nelle quali, come avete inteso, i dolori intensissimi e ribelli ad ogni mezzo curativo, sono d'origine centrale, cerebrale.

Solo nei casi recentissimi di emiplegia dolorosa, come nel nostro caso, un altro fenomeno è stato messo in luce, quello cioè della persistente emianestesia, emianestesia superficiale e profonda a carattere organico, che si differenzia appunto dalla emianestesia cerebrale transitoria e fugace che qualche volta accompagna o segue da vicino un attacco di emiplegia.

Come può un rammollimento interessante solo il talamo ottico ed il segmento posteriore della capsula interna, giustificare il quadro clinico osservato nel nostro paziente?

Malgrado i continui progressi nel campo dell'anatomia e della fisiologia del cervello, limitate assai sono le nostre conoscenze sulle funzioni dei nuclei grigi centrali, sia per insormontabili difficoltà di esperimentare direttamente sopra di essi, sia per la loro vicinanza con organi di straordinaria importanza vitale. Col metodo anatomo-clinico maggiori furono le conquiste raggiunte e meglio chiarita la fisiologia sul talamo ottico; ma ancora confuse e contraddittorie sono le opinioni dei diversi autori. Per alcuni le lesioni talamiche giustificano i disturbi sensitivi, per altri i fenomeni motori, per altri ancora i tremori post-emiplegici. Solo in questi ultimi due anni, specialmente per opera del professor Dejerine e de' suoi allievi Thomas, Chiray, Egger e Roussy, basandosi non più sopra sintomi isolati, ma sulla loro frequente associazione in casi

di lesioni limitate del talamo ottico, fu possibile gettare molta luce nell'interpretazione di questi fatti, arrivando ad isolare ed individualizzare un nuovo quadro clinico ed anatomico che venne appunto chiamato *sindrome talamica*.

Le emiplegie dolorose di cui vi ho parlato e di cui vi ho presentato un classico esempio, entrano appunto nel complesso sintomatologico della sindrome talamica, di cui rappresentano la più comune clinica manifestazione. Merita perciò ch'io mi diffonda, per farvi conoscere questo nuovo quadro clinico ed anatomico, perchè solo così arriveremo ad una esatta interpretazione fisio-patologica del nostro caso di emiplegia dolorosa. E mi varrò appunto delle importanti ricerche del Dejerine e del suo allievo Roussy, comunicate prima alla Società di neurologia di Parigi nella seduta 7 giugno 1906 e poi raccolte nella magistrale Tesi inaugurale sostenuta in quest'anno dal dott. Roussy alla Facoltà medica di Parigi.

La rarità dei casi di emiplegia dolorosa, della sindrome talamica, dipende dal fatto che speciali circostanze devono presentarsi per realizzarla. Le alterazioni del talamo ottico in seguito a neoplasmi o ad estese emorragie o rammollimenti cerebrali, per la contemporanea presenza di fatti collaterali e per la morte rapida che ne consegue, non possono servire allo scopo. Si prestano invece allo studio di questa sindrome, è facile comprenderlo, lesioni antiche, cicatriziali di focolai emorragici o meglio di rammollimento, circostanze certamente rare, poichè, come abbiamo detto, le emorragie e rammollimenti del talamo ottico, di solito, sono lesioni che uccidono. Bisogna che gli ammalati sopravvivano molto tempo per poter attribuire ai sintomi duraturi una reale importanza.

Dejerine e Roussy sotto il nome di *sindrome talamica* comprendono un quadro clinico caratterizzato da: 1° una emianestesia persistente a carattere organico, più o meno marcata per le sensibilità superficiali (tatto, dolore, temperatura), ma sempre pronunciatissima per le sensibilità profonde; 2° una emiplegia leggiera, abitualmente senza contratture e rapidamente regressiva; 3° emiatassia leggiera e astereognosia più o meno completa; 4° dolori vivi dal lato emiplegico, persistenti, parossistici, spesso intollerabili e che non cedono ad alcun trattamento analgesico; 5° movimenti coreico-atetosici negli arti del lato paralizzato.

Secondo i sunnominati autori, a questi sintomi cardinali possono aggiungersi altri sintomi secondari, di minore importanza, incostanti, eccezionali, quali il tenesmo vescicale e rettale e l'emianopsia. Ma propriamente parlando questi sintomi secondari non fanno parte della sindrome talamica pura; erano assenti anche nel nostro ammalato.

I casi di sindrome talamica pura sono rari se si paragonano ai casi numerosissimi e frequenti di emiplegie osservate nella pratica; il caso che vi ho presentato fu il primo che mi venne dato di incontrare nel mio lungo esercizio medico. Roussy non ha potuto raccogliere nella sua tesi che 13 casi: il nostro è il quattordicesimo fino ad ora noto alla letteratura. Ma è certo ora che il quadro clinico della sindrome talamica è meglio definito e compreso, che queste osservazioni, in appresso, si renderanno più frequenti.

Nello studio analitico dei sintomi della sindrome talamica, Roussy non tiene calcolo, e giustamente, che di quelli che si rilevano qualche mese o qualche anno dopo l'inizio dell'emiplegia, perchè allora la sindrome si presenta in tutta la sua purezza. Questa sindrome può osservarsi indifferentemente nei due sessi. L'emiplegia compare senza un vero ictus apoplettico, di solito in seguito ad una leggiera vertigine o ad una leggiera e transitoria perdita della conoscenza. Contemporaneamente alla emiplegia, si presentano manifesti disturbi delle sensibilità, i quali assumono un'evoluzione inversa a quella della paralisi; mentre questa va migliorando e attenuandosi considerevolmente, i fenomeni sensitivi persistono indefinitamente, ed alcune volte, come i dolori, vanno sempre più accentuandosi.

I disturbi della motilità — come abbiamo veduto nel nostro ammalato sei mesi dopo l'attacco di paralisi — sono piuttosto lievi, sia alla faccia che agli arti. Il facciale superiore è sempre risparmiato. Di solito tutti i movimenti degli arti, benchè ridotti, sono possibili, con ipotonicità e diminuzione della forza muscolare; sono manifesti, invece, tremori postemiplegici, fenomeni di eccitazione motrice, quali l'emicorea e l'emiatetosi, tremori presenti e fino alla morte costanti nel nostro paziente. L'emiatassia è ancora uno dei fenomeni motori costanti della sindrome talamica; trattasi d'una emiatassia leggiera e limitata che non raggiunge mai l'intensità di quella che siamo abituati osservare nei tabetici. L'ammalato, pure esitando, è ancora capace di regolare in parte l'ampiezza e la velocità dei movimenti; emiatassia che non sta in rapporto coll'intensità dei disturbi sensitivi superficiali e profondi, costanti nella sindrome talamica. I riflessi tendinei sono ora normali, ora un po' esagerati, come si osserva ordinariamente nelle emiplegie leggiere di antica data.

I riflessi cutanei sono di solito conservati, qualche volta assenti. Manca frequentissimamente il segno di Babinski: era assente anche nel nostro ammalato malgrado la leggiera accentuazione del riflesso rotuliano e del tendine di Achille. Di questa assenza del segno di Babinski, pur esistendo la degenerazione dei fasci piramidali constatata in tre casi (Roussy), non è possibile per ora trovarne la ragione.

Come avete veduto, importantissimi sono i disturbi della sensibilità nella sindrome talamica: sono disturbi della sensibilità soggettiva e della sensibilità oggettiva. La sensibilità superficiale è compromessa sempre nelle sue tre modalità: tatto, dolore, temperatura. Non trattasi mai di anestesia assoluta come nelle anestesie isteriche, ma di modificazioni di impressioni sensitive come è solito nelle anestesie cerebrali; trattasi qui di perversioni nell'interpretazione del luogo e del modo della sensazione, di parestesia, topoanestesia e topoanalgesia con ritardo nella percezione delle sensazioni ed allargamento dei circoli di Weber. In questi ammalati, come dice giustamente Roussy, non trattasi di modificazioni grossolane delle sensibilità superficiali; bisogna anzi in molti casi ricercarle con cura e diligenza. Molto più compromessa è invece la sensibilità profonda articolare, muscolare, tendinica ed ossea. Così la nozione dei movimenti attivi e passivi, e quella delle posizioni dei vari segmenti degli arti, sono sempre più o meno alterate; lo stesso può ripetersi del

senso stereognostico. Come ricorderete, queste varie modalità della sensibilità profonda erano quasi del tutto abolite nel nostro ammalato. I dolori intensi, parossistici, quali manifestazioni di pervertita sensibilità soggettiva, sono costantemente presenti nella sindrome talamica, dolori d'origine perciò centrale.

La diagnosi della sindrome talamica pura, come io ve l'ho descritta, non è certo difficile còmpito. Nè qui voglio diffondermi a ricordarvi alcuni esèmpi di sindrome talamica mista, desiderando per ora che resti bene impressa nella vostra mente la sindrome tipica, adesso così chiaramente delineata.

Un'emiplegia con prevalenza di disturbi sensitivi e limitazione di disturbi motori, può essere realizzata da un focolaio che distrugge o compromette profondamente le vie sensitive e leggermente e parzialmente le vie motrici, sia nei tubercoli quadrigemini, sia nel peduncolo, nella protuberanza ed anche nel bulbo; ma la contemporaneità di altri sintomi serviranno a distinguere questi casi dalla classica sindrome talamica di Dejerine e Roussy.

Dejerine e Long avevano già dimostrato quali sono i caratteri delle anestesie persistenti nelle emiplegie di origine corticale e sotto-corticale; ma qui non mancheranno, per la compromissione estesa delle fibre di proiezione piramidale, le contratture, la trepidazione epilettoide ed il segno di Babinski e saranno assenti movimenti coreici ed atassici ed eccezionalissimi dolori che, quando esistono, saranno di origine periferica. Vi dirò ancora non esser difficile la diagnosi differenziale fra l'emiplegia dolorosa e l'isterismo, nel quale, come sapete, non sono infrequenti i casi di emiplegia con anestesia; i caratteri suddescritti dei disturbi sensitivi della sindrome talamica sono, come avete compreso, nettamente distinti da quelli propri della grande nevrosi. A Dejerine e Roussy spetta il merito non solo d'aver chiaramente illustrata questa nuova sindrome clinicamente ed anatomicamente, ma ancora quello di avere interpretato con un'ammirabile chiarezza la fisio-patologia dei vari fenomeni che la costituiscono.

E' un fatto patognomonico di una lesione talamica, messo in luce dai sullodati autori, la dissociazione dei fenomeni motori e sensitivi. In tutti i casi noti di emianestesia organica, i disturbi sensitivi sono meno pronunciati e retrocedono più rapidamente dei disturbi motori; di più sono sempre presenti in queste circostanze accentuate paralisi e contratture. Tutto il contrario abbiamo veduto nella sindrome talamica; qui sono i fenomeni motori che retrocedono, mentre sono permanenti i fenomeni sensitivi. Bisogna adunque, per realizzare questa sintomatologia, ammettere una lesione cerebrale che distrugga le vie sensitive centrali e sfiori appena le vie motrici. Questo avvenimento può realizzarsi appunto nelle lesioni del talamo ottico. Dalle ben note ricerche dei coniugi Dejerine sappiamo come le vie motrici e sensitive, confuse in gran parte nella loro distribuzione corticale, vanno sempre più individualizzandosi e separandosi nella regione sottocorticale, nella corona raggiante e nella capsula interna. Dalla capsula interna il fascio motore passa direttamente nel piede del peduncolo, mentre le fibre ascendenti o sensitive vengono a raccogliersi nel talamo in prossimità della sua porzione ventrale. E' appunto in questa località che un focolaio distruttivo può tagliare le fibre

sensitive sfiorando solo le fibre della via motrice. Nella sindrome talamica i fenomeni motori sono esclusivamente dovuti alla lesione concomitante della parte posteriore della capsula interna; dagli esami istologici infatti del dottore Roussy risultò nettamente come questi fenomeni paralitici siano sostenuti dalla distruzione parziale delle fibre paramidali.

Ed a questo riguardo Roussy così conclude:

1° I disturbi motori sono proporzionali all'estensione della lesione capsulare;

2° Essi non sono proporzionati all'estensione della lesione talamica.

Anche i risultati esperimentali ottenuti da Roussy dimostrano che quando esiste una esclusiva lesione del talamo, non si presentano fenomeni paralitici.

Sono invece caratteristici di una lesione talamica i fenomeni sensitivi; i dolori quasi costanti nelle lesioni del talamo ottico, possono anzi servire a localizzare la lesione in questa regione, quando siamo davanti ad un caso di emiplegia da causa sopra-peduncolare

Era già vecchia opinione che i dolori d'origine centrale avessero per loro origine una lesione distruttiva od irritativa dei nuclei grigi; le osservazioni di Dejerine e suoi allievi avrebbero meglio determinato la loro sede nel talamo ottico. In un sol caso questi dolori erano assenti; ma nei riguardi della intensità dei fenomeni dolorosi, non bisogna ancora dimenticare condizioni individuali di reazione.

E' indubitato che l'emi-atassia leggiera osservata in questi ammalati di lesione talamica, è la conseguenza dei disturbi delle sensibilità: Dejerine ed Egger (1) spiegarono come con disturbi così manifesti della sensibilità profonda nella sindrome talamica, corrispondi un'atassia così leggiera. Per questi autori il grado d'intensità dell'atassia dipende dal luogo o sede dell'interruzione delle vie sensitive: più la lesione è elevata nel senso centripeto, e più grande è il numero dei centri di coordinazione rimasti intatti e in comunicazione con la periferia, meno pronunciati sono i disturbi atassici. E' appunto quello che avviene nei casi di lesione del talamo ottico o d'una lesione avente sede nel neurone talamico; in questi casi tutti i centri coordinatori situati inferiormente, funzionano normalmente e perciò l'atassia è leggiera.

I movimenti coreici ed atetosici poi non avrebbero alcun rapporto colla lesione talamica, ma colla lesione o meglio irritazione delle fibre piramidali nella capsula interna. Già da molti anni in seguito a personali ricerche sulla fisio-patologia dei tremori in genere, di quelli della corea e dell'atetosi in ispecie, mi sono convinto che tutti i tremori postemiplegici dipendono da un processo irritativo delle fibre piramidali, *in un punto qualunque del loro percorso* (2).

E qui finisco, perchè trovo inutile, sulla base delle osservazioni che possediamo di sindrome talamica, di discutere sulla fisiologia patologica dei disordini delle sfinteri, di quelli vasomotori, secretori, trofici e dei sensi specifici, perchè questi sintomi, come abbiamo ricordato, si presentarono solo eccezionalmente in qualche paziente di emiplegia dolorosa, nè sono perciò parte integrante della sindrome di Dejerine e Roussy.

(1) DEJERINE et EGGER. Rev. de Neurologie, n. 8, 1903.
(2) MASSALONGO. Articoli: *Tremore, Atetosi doppia*, ecc., del *Trattato italiano di Patologia speciale medica* di CANTANI e MARAGLIANO. Vallardi Ed., Milano.

II.

CLINICA PSICHIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. AUGUSTO TAMBURINI

LABORATORIO DI CHIMICA BIOLOGICA
(Dottor GUIDI)

Il ricambio organico nella sindrome miotonica

Studio su di un caso di miotonia incompleta o frusta

per il dott. MARIO AUGUSTO BIOGLIO, membro della Società di medicina di Parigi.

La quistione se la sindrome miotonica sia dovuta a un disturbo del chimismo organico o ad altra causa, *miopatia, neuropatia, psicopatia*, è ancora *sub judice*. Una prima ipotesi venne emessa da Jolly fin dal 1890, ipotesi seducente, ma che manca ancora oggi di una conferma definitiva. Jolly ammette nella sindrome miotonica un perturbamento del chimismo muscolare capace di dar luogo alla formazione di una sostanza atta a produrre la contrazione. Conseguenza dell'alterato chimismo muscolare sarebbero tutte le anomalie istologiche che si riscontrano nei malati di miotonia. Gli esperimenti di Sidney e Ringer (*a*) sulle rane dimostrano, che alcuni agenti chimici sono capaci di rallentare la contrazione muscolare e di provocare nei movimenti volontari un certo stato di rigidità, che scompare poi col ripetersi del movimento stesso. Parrebbe questa dover essere una conferma sperimentale alla teoria di Jolly, per l'analogia che passa fra i fenomeni miotonici e quanto è possibile provocare sperimentalmente; è tuttavia ancora cosa dubbia se i diversi disturbi del chimismo muscolare siano da considerarsi primitivi, o invece secondari, sia alla miotonia (Nikonoff), sia alle alterazioni istologiche del muscolo.

Una nuova conferma a quest'ipotesi parrebbe essere data dalle ricerche del Wersiloff (31), che avea riscontrato nelle urine dei miotonici un'eccessiva produzione di sostanze di origine muscolare: la *creatinina* ed i *composti sarcinici*.

Più tardi, Betcherew (1896) mette in rapporto la miotonia con la diatesi artritica e, riferendosi al fatto del possibile sviluppo di crampi tonici per effetto di sostanze tossiche, vuoi di origine endogena vuoi esogena, e fondandosi sulle analisi dell'escrezione urinaria di alcuni suoi malati, ritiene che i disturbi della sindrome miotonica debbano essere considerati quali fenomeni di autointossicazione. I fatti principali sui quali l'A. fonda la sua opinione sono la relativa frequenza con cui si sono riscontrati nell'urina di questi infermi cilindri e albumina in quantità variabili ed il criterio terapeutico. Infatti l'A. avrebbe ottenuto nei suoi infermi insperati miglioramenti dei sintomi miotonici, mediante cure atte ad accelerare il ricambio materiale, quali la ginnastica, il massaggio, l'idroterapia calda, l'uso delle acque di Vichy, lo ioduro di potassio.

Al giorno d'oggi la questione della patogenesi della miotonia non può certo ritenersi risolta, nè nel senso di Jolly, nè in quello voluto dal Betcherew. L'una e l'altra di queste due ipotesi poggiano invero su basi malsicure e discutibili; mentre, infatti, come si comprende agevolmente, non presentano valore assoluto alcuno le ra-

(*a*) Cfr. KORNOLD. Mem. cit., p. 53.

gioni addotte dal Betcherew a sostegno della sua ipotesi, quali sarebbero la coesistenza in qualche soggetto della miotonia e della diatesi artritica, ed il criterio terapeutico, la base scientifica delle due teorie è assolutamente malfidata non avendo alcun valore reale i vari lavori di ricambio sui quali dette teorie sono basate.

Noi ci limiteremo qui ad una sintesi brevissima dei vari lavori che esistono sul ricambio dei miotonici, sintesi la quale non può che confermarci il loro scarso valore.

Vengono primi alcuni lavori di autori russi, lavori assolutamente incompleti.

Moltschanoff (1895) dice di avere riscontrato in un suo malato una *notevole diminuzione dell'urea, dell'acido urico e del cloro* (*a*).

Bouliguinscki (*b*) riscontra un'eccessiva escrezione di creatinina in uno dei suoi malati, egli non ci dà tuttavia alcuna cifra, mentre Wersiloff facendo note le ricerche di quest'osservatore accenna anche ad un aumento dei composti sarcinici (?).

Nel giugno dello stesso anno (1897) Nikonoff (27) e Kornhold (17) a pochi giorni di distanza l'uno dall'altro, presentavano alla Facoltà Medica di Parigi, due tesi sulla malattia dl Thomsen, ed il Nikonoff pubblicava due analisi di urina fatte eseguire per suo conto dall'ingegnere chimico Nitzberg. I risultati di queste ricerche e di quelle del Kornhold vengono riportati a pag. 356 in apposita tabella, essi sembrano essere in aperta contraddizione con le ricerche contemporanee del Bechterew e con quelle precedenti del Moltschanoff. Ma il valore delle memorie fin qui accennate è, per quanto riguarda le ricerche di ricambio, assai scarso se non assolutamente nullo. Nessuno degli osservatori sopra riferiti ha tenuto conto alcuno del genere di vitto assunto dai loro infermi, mentre tutti hanno limitato ad un sol giorno il periodo di esperimento, nulla curandosi se i loro infermi fossero o no in equilibrio di azoto, nè quale vita conducessero, e ciò per accennare ad alcuni difetti di capitale importanza e comuni a tutti i lavori sopra riferiti. Le memorie di Kornhold e di Nikonoff, pure essendo incomplete dal punto di vista delle ricerche e per i metodi seguiti e per aver trascurato indagini d'importanza capitale, appaiono tuttavia più complete delle precedenti. Esse però per il modo come vennero fatte non sono attendibili quando si pensi che si è potuto dalle analisi di un sol giorno praticate non su urina mista, ma su qualche campione di essa emessa il mattino trarre delle conclusioni di indole generale, memorie tutte queste che si prestano ad una critica troppo severa perchè vogliamo ulteriormente insistervi.

Le ricerche di Bechterew (*c*) (1897) sembrano a noi presentare un valore assai diverso. Nessuna seria obiezione potrebbe esser fatta ai metodi di indagine usati, nessuna ricerca importante è sfuggita all'autore; è soltanto da deplorarsi che anche egli non siasi curato di calcolare l'azoto ingerito con gli alimenti, di mettere l'individuo in equilibrio di azoto, di analizzarne le feci. Noi riportiamo, con le altre, le ricerche di questo autore nella tabella a pag. 356.

Più tardi (1899) Karpinsky (16) si è occupato ancora dell'argomento e conclude per una grave differenza fra il grado di tossicità delle urine emesse la notte rispetto

(*a*) Del lavoro del Moltschanoff conosco quanto ne riferisce il Nikonoff suo compatriota, e quanto ne riportano i giornali medici: non posso quindi escludere assolutamente che la mia critica non sia eccessiva dove esistano lavori dell'A. in lingua russa, non riportati da altri giornali cui siamo soliti ricorrere. Ciò vale, in parte, anche per gli altri AA. russi, di cui ho ad occuparmi.

(*b*) Cfr. Wersiloff. Mem. cit.

(*c*) Una mia lettera al prof. Bechterew onde pregarlo di favorirmi copia del suo lavoro originale rimase, probabilmente a causa della rivoluzione che si svolge oggi in tutta la Russia, senza alcuna risposta; ho dovuto quindi limitarmi a leggere il riassunto della sua comunicazione nel Neurolog. Centralblatt. Cfr. Neurolog. Centralblatt. 1897, p. 383.

a quelle del giorno: nella notte l'urina risulterebbe in complesso assai meno tossica, si avrebbe in essa minore quantità di acido urico e quantità più notevole di creatinina. Invece nelle urine eliminate durante il giorno si avrebbero quantità minori di creatinina e minori anche di quanto si osservi nell'individuo normale, poche leucomaine e l'urina sarebbe più tossica.

Noi sorvoleremo sulle memorie degli anni successivi, le quali nulla d'importante aggiungono su questo riguardo; Duse, Astolfoni (9) e Seifert (30) si contentano di dirci che le urine dei loro infermi erano normali (?), del malato di Gaupp (12) non abbiamo notizie precise.

Ballet (1) nel 1902 sostiene di avere ottenuto dalle urine di un miotonico mediante il congelamento, uno speciale alcaloide, ma egli stesso non osa concludere in merito alla sua specificità.

Il recente lavoro di Mingazzini e Perusini tratta ancora assai brevemente la questione del ricambio nella sindrome miotonica. Questi AA. ci dànno un'analisi completa dell'urine emessa nelle 24 ore dal loro infermo, essi stessi poi hanno ricercato più volte la quantità tolale della creatinina escreta.

Per la mancanza di dati concordi, la questione non è risolta ancora al giorno d'oggi; è per questo che io, seguendo il consiglio del prof. Mingazzini, ho ripreso le ricerche da principio sopra un malato da esso gentilmente concessomi.

***

A chi è versato nelle ricerche di ricambio materiale, sono note le numerose cause d'errore alle quali si va incontro in questo genere di studi. Le diverse cifre di escrezione sono in rapporto diretto non solo del modo di funzionamento più o meno perfetto dei vari apparati e tessuti dell'organismo, ma esse variano anche in rapporto ad altri fattori, il gruppo etnico cui appartiene l'individuo in esperimento le sue condizioni di ambiente, il suo genere di vita, la sua età, il peso del suo corpo, il vitto che egli assume. Ecco perchè, mentre è cosa relativamente assai facile studiare gli scambi organici di un animale da laboratorio, la cosa diventa di gran lunga più difficile quando si tratta di un uomo. Ove a queste si aggiungano ancora tutte le difficoltà derivanti dalla lunghezza, e talora dalla imperfezione dei metodi di ricerca, si avrà un concetto chiaro di quanto tempo, quanta fatica, quanta pazienza richiede tale genere di studi.

Per la esatta interpretazione, ed a più ampia conferma delle cifre varie ottenute, e allo scopo di prevenire critiche in questo campo assai ovvie, mi sia lecito riferire qui brevemente il modo di indagine sperimentale ed i vari metodi seguiti nelle ricerche da me intraprese.

Il Breed, Aubert, Vogel, Neubauer, Grüner, Hofmann, Löebe, Yvon, Clare, Viedner, Sick, hanno attentamente ricercato le medie di eliminazione dei vari elementi costitutivi dell'urina e delle feci nell'uomo sano. Mentre però alcune di tali cifre rispecchiano risultati essenzialmente concordi, altre presentano fra loro non lievi differenze. Così ad es.: le medie di escrezione della creatinina, secondo Neubauer, si avvicinano di molto a quelle date da Löebe e Vogel, mentre invece quelle riguardanti la eliminazione media dell'acido fosforico totale oscillano entro limiti assai ampi a seconda dei diversi osservatori (Breed, Yvon, ecc.). Queste divergenze stanno in relazione molto probabilmente con i metodi vari seguìti, e con tutte quelle altre condizioni di esperimento accennate più sopra e non sempre egualmente considerate. Così è lecito ad es. ammettere che le cifre ottenute in Germania, non siano identiche a quelle ottenute in Francia, variando le condizioni di razza, di ambiente, di

clima, di alimentazione. Per queste varie ragioni io ho voluto stabilire esperienze di controllo e mettere in relazione le cifre riguardanti il ricambio materiale della sindrome miotonica con quelle ottenute in un individuo, il quale, oltre a non portare alcuna tara ereditaria evidente, appartenesse al medesimo gruppo etnico e avesse presso a poco lo stesso peso del corpo, ed è con queste principalmente che io stabilirò il raffronto, pur tenendo il massimo conto di quelle trovate dagli altri osservatori che furono, unitamente alle mie, riassunte in una tabella (V. tab. I, pag. 346).

Sarà per tal modo evitato l' errore derivante dalla diversità delle cifre medie date dai diversi osservatori per l'individuo normale, il quale errore ha portato ad es. alla strana diversità nelle conclusioni del Bechterew, da una parte, e del Kornhold, dall'altra, sulle stesse esperienze. Mentre infatti, il primo ammette nel suo malato una lieve diminuzione nella escrezione dell'urea eliminata, il secondo dice che nel malato di Bechterew la quantità totale dell'urea eliminata era superiore al normale.

Io non ho creduto di dover porre gli individui in esperimento ad un *vitto costante*, perchè non mi parve cosa opportuna obbligare un individuo a mangiare le stesse cose per sì lungo tempo, ciò che nella vita pratica accade assai raramente, per quel disgusto ben naturale che viene a chi assuma per qualche tempo sempre un identico cibo. Nè mi parve, d'altra parte, opportuno assoggettare gli individui stessi ad un *vitto speciale*, come coloro fra gli osservatori ad es. che si sono valsi della così detta *dieta mista*, o della *dieta lattea*. Esistono per esempio, ricerche abbastanza accurate, e poco accettabili dal punto di vista dei metodi seguiti, nelle quali veniva dato agli individui in esperimento un vitto composto presso a poco così: carne gr. 300, latte gr. 500, pane gr. 100, pasta gr. 200, uova n. 2, vino mezzo litro, acqua uno o due litri, e ciò nelle 24 ore; il tutto esattamente pesato, calcolato, dosato.

Ma quante volte nell'anno quell'individuo, il quale è probabilmente un operaio o un contadino, mangia la carne e le uova, beve mezzo litro di latte e beve, o beve soltanto mezzo litro di vino? Assoggettando gli individui in esperimento ad un vitto sempre identico o a tale vitto speciale, si hanno risultati poco attendibili, o che almeno si riferiscono al ricambio di quel dato individuo o di quegli individui soltanto per il caso che assumano quella speciale alimentazione, e non in altre condizioni di vitto. I vari rapporti urologici, che sono il vero indice degli scambi organici, anche non ottemperando a queste condizioni, possono essere calcolati se non con maggiore esattezza, certo con naturalezza maggiore, stabilendo una semplice proporzione fra l'*entrata* e l'*esito*. L'avere praticate le mie esperienze in giorni alterni per ragioni di opportunità che dirò più avanti, elimina anche la causa di errore data dall'influenza del vitto del giorno prima sulla composizione delle feci e delle urine del giorno dopo. Ho già altrove accennato quale importanza abbia la diversità del vitto giornaliero, sulla composizione dell'urina e delle feci, della prima specialmente; questo fattore, sfortunatamente poco curato dai precedenti ricercatori del ricambio nella miotonia, è stato posto in evidenza anche affatto recentemente dalle esperienze di Maurel (40), Labbè e Marchoisne (37).

Non è lecito trarre conclusioni assolute, diagnostiche, prognostiche o patogenetiche dall'analisi di un'urina, quando, osservate e calcolate attentamente tutte le altre condizioni, non si conoscano con tutta precisione i vari rapporti urologici e, fra questi, il rapporto principe (rapporto azoturico). Ora, questo rapporto varia non solo sensibilmente, ma è capace di oscillare entro limiti assai ampi in causa dell'alimentazione.

Non occorre del resto insistere ulteriormente su questo argomento di per sè tanto ovvio, ed io mi limito qui a trascrivere alcune cifre riferentisi alla composizione media dell'urina umana durante le varie diete, togliendole dal trattato di fisiologia del Luciani:

Cifre medie d'eliminazione urinaria trovate nell'

	Quantità	Densità a 15°	Reazione	Colore	Aspetto	Azoto totale
Vogel	1375	1020	acida	giallo	limpido	..
Neubauer	..	1020	acida	giallo	limpido	15.8
Chassevant	1300	..	acida	..	..	14
Becquerel	..	..	..	..	..	..
Brouardel	1250	..	acida	giallo	limpido	..
Ranke	..	..	..	..	..	..
Koppe	..	..	..	..	..	..
Hègar	..	..	..	..	..	..
Biscoff	..	..	..	..	..	..
Grüner	..	..	..	..	..	..
Clare	..	..	..	..	..	..
Sich	..	..	..	..	..	..
Wiedner	..	..	..	..	..	..
Breed	1650	..	..	..	..	..
Riesell	..	..	..	..	..	..
Yvon	..	..	..	..	..	13.675

individuo normale dai diversi osservatori (nelle 24 ore).

ELEMENTI VARI RICERCATI

Urea	Acido urico	Creatinina	Acido fosforico totale	Acido solforico totale	Fosfati terrosi	Fosfati alcalini	Cloruro di sodio	Ammoniaca	Residuo solido
32.5	0.55	1.00	2.00	3.5	0.76	1.86	11.5	0.65	60.00
..	0.475	0.90	2.37	2.35	..	..	..	0.7	..
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
35	0.525	..	..	..	..	..	13.65	..	..
20	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	0.6775	..	..	..	..	..	..	..	..
37	..	0.95	..	..	..	..	..	0.8	..
..	0.75	..	3.00	..	..	..	16.5	..	..
32	..	..	..	..	..	..	8.7	..	..
..	..	..	2.094	..	..	..	..	..	..
..	..	..	2.88	..	..	..	17.00	..	..
..	..	..	2.46	..	..	..	..	..	..
..	..	..	2.10	..	..	..	..	..	..
..	..	..	..	3.7	..	..	..	..	..
..	..	..	..	2.8	..	..	..	0.91	..
26.5	..	..	..	2.00	..	..	..	..	..

Segue *Cifre d'eliminazione urinaria trovate nell'*

	Quantità	Densità a 15°	Reazione	Colore	Aspetto	Azoto totale
Loebe	..	..	..	..	..	..
Aubert	..	..	..	..	..	..
Bouchard	..	..	..	..	..	..
Voit	..	..	..	..	..	..
Hofman	1250	1020	acida	giallo	limpido	..
Kerner	1491	1021	acida	giallo	limpido	..
Dreshel	..	..	..	..	..	..
Parkes	1500	..	..	..	..	..
Knieriem	..	..	..	..	..	..
Gauthier	1300	1020	..	..	..	..
Cifra media complessiva	1364.50	1020	acida	giallo	limpido	14.491
Media delle mie osservazioni personali: N = gr. 18.73 Calorie = 3466.18	1395	1025.5	acida	giallo	limpido	16.5342

CLARE. *Experimento de excretione acidi sulfurici per urinam.* Dorpati, 1854 (riferito da NEUBAUER).
V. HAXTHAUSEN. *Acidum phosphoricum urinae et excrementorum.* Diss. inaug., Halle. 1860.
HEGAR. *Ueber die Ausscheidung der Chlorverhindungen durch den Harn.* Giessen, 1852 (riferito da NEUBAUER).
HOFMANN. *Die Criatinine.* Virchows Archiv. 1869, t. XLVIII, pag. 358.
GRUNER. *Die Ausscheidung der Schwefelsaüre durch den Harn.* Giessen, 1862 (riferito da NEUBAUER).
KOPPE. *Ueber Ammoniaca Ausscheidung durch die Nieren.* Petersburger med. Zeitschr. XIV, 2, 1868.
NEUBAUER. Journ. f. prakt. Chemie. LXIV, p. 177-278 (riferito da VOGEL).

individuo normale dai diversi osservatori (nelle 24 ore).

ELEMENTI VARI RICERCATI

Urea	Acido urico	Creatinina	Acido solforico totale	Acido fosforico totale	Fosfati ferrosi	Fosfati alcalini	Cloruro di sodio	Ammoniaca	Residuo solido
..	..	0.839	..	..	..	..	..	..	..
..	..	..	..	2.8	..	..	..	..	..
30.5	..	..	..	3.25	..	..	..	..	..
32.5	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	..	0.835	..	..	..	..	..	0.345	..
38.1	0.94	..	2.48	3.42	1.35	2.07	16.8	0.83	62.95
25.32	0.60	1.12	2.00	2.00	..	..	..	0.26	..
33.18	0.55	0.91	2.01	3.16	0.47	2.69	12.366	..	..
..	..	..	..	..	..	..	..	0.625	..
33.00	0.52	1.00	4.03	..	..	1.06	13.65	..	60.58
31.3	0.5763	0.9442	2.493	2.898	0.86	1.92	13.352	0.640	61.17
31.5030	..	1.1534	2.5882	3.267	1.089	2.1780	12.8179	1.1719	88.88

KANHE. *Beob. und Versuche über die Ausscheidung der Harnsaure beim Menschen etc.* Münich, 1886.

KIESELL. *Ueber die Phosphorsäure Ausscheidung im Harn bei Einnahme von Kohlensauren Holkt* Hoppe-Seyler, Med. Chem., Untersuch, Heft 3, 1868.

SICH. *Versuche über die Abhangigkeit der Schwefelsauregehalts des Urines von der Schwefelsaurezufuhr.* Inaug. Abhdlg. Tübingen, 1869.

SUPINO. Diagnostica medica. Torino, 1899. Passim.

VOGEL. *Semeiotique de l'urine humaine etc.* In NEUBAUER et VOGEL. *Analyses de l'urine*, deuxième partie. Paris, 1877.

		Alimentazione					
		Carne (Bunge)		Pane (Bunge)		Mista (Parkes)	
Volume dell'urina		1672 cmc.		1290 cmc.		1500 cmc.	
Sostanze organiche	Urea	67.200	70.761	20.600	21.84	33.18	34.64
	Acido urico	1.398		0.253		0.55	
	Creatinina	2.163		0.961		0.81	
Sostanze minerali	Potassa	3.308	19.489	1.314	13.635	2.50	26.73
	Soda	3.991		3.923		11.09	
	Calce	0.328		0.339		0.26	
	Magnesia	0.294		0.139		0.21	
	Cloro	3.817		4.996		7.50	
	SO^3	4.674		1.265		2.01	
	Acido fosforico	3.437		1.659		3.16	

Del resto nel caso mio, se il porre i due individui ad uguale vitto, costituiva un'enorme diminuzione di lavoro, non era cosa però del tutto senza difetto, principalmente per il fatto che due individui, anche se di eguale peso, di eguale costituzione organica, di identica età, di identica professione e appartenenti allo stesso gruppo etnico e sociale, possono avere bisogno di un numero di calorie diverse non solo fra loro due, ma nello stesso individuo, diverso per i varî giorni, diverse potendo essere le esigenze del loro organismo.

E tanto più mi parve essere necessario attenermi a questo metodo, che, pur avendo potuto pormi per tutto il resto nelle migliori condizioni d'esperimento, non mi fu tuttavia possibile eliminare l'errore dato dalle differenze d'età dei due soggetti. A ciò si aggiunga ancora che mentre il G..... mangiava assai moderatamente, il Carlo C. invece, era forte mangiatore.

I due individui in esperimento furono pertanto tenuti al loro vitto ordinario e preferito per tutto il periodo delle esperienze.

Tutti i vari componenti di tale vitto furono sempre esaminati scrupolosamente dal punto di vista dei loro principali costituenti. Infatti, per quanto il valore di questi si trovi facilmente consultando apposite tabelle (Chassevant, Gauthier, Celli, Bunge, von Nörden), esso varia tuttavia, se pure in piccole proporzioni, per la differente composizione dei cibi nei varî luoghi, e per uno stesso luogo, presso i varî commercianti; questo più specialmente si dica per il pane, la carne ed il latte. Tuttavia, allo scopo di diminuire sensibilmente la grave fatica delle ricerche, io ho curato di fare assumere quando mi era possibile, uguali qualità di cibo; ciò che potei fare soltanto per il formaggio da mangiare, che fornii io stesso prendendolo sempre dalla stessa forma; i valori pertanto dell'azoto e degli altri componenti di esso, si troveranno nelle tabelle sempre identici. E ciò si ripeta per l'analisi delle uova i cui componenti furono calcolati secondo le cifre medie date dagli autori. Le analisi

dei varî cibi furono poi ripetute *tre* volte per l'individuo sano, e *sei* volte per il miotonico, traendo le altre cifre dalla media di queste varie analisi, rispettivamente, mediante le debite proporzioni.

Le varie analisi chimiche degli escreti, furono eseguite a giorni alterni, non potendosi, con i metodi da me usati, completare in un solo giorno gli esperimenti. Al principiare delle analisi i due soggetti erano già da qualche giorno (quattro) stati assoggettati ad un vitto quasi identico a quello delle esperienze ciò che del resto è il loro vitto pressochè ordinario.

Infine dirò ancora che i due individui su cui ho eseguite le mie esperienze presentavano presso a poco identico peso e, per essere ambedue impiegati, e scapoli, presso a poco seguivano uguale metodo di vita.

Le mie esperienze vertono sulle urine e sulle feci; di queste ultime vennero ricercate le cifre che hanno un reale valore pratico, di tutti gli elementi principali delle urine, venne eseguita la ricerca quantitativa; per quanto riguarda l'esame del sedimento esso venne da me eseguito tutti i giorni e fu pure una volta controllato dall'egregio dott. Ricci, aiuto alla Cattedra di chimica clinica dell'Università, al quale debbo i miei ringraziamenti più vivi.

Quanto ai metodi seguiti nell'analisi quantitativa dei vari costituenti dell'urina:

a) la quantità fu calcolata con il metodo volumetrico;

b) la reazione con la carta di tornasole;

c) il peso specifico con l'urometro di Heller a termometro;

d) l'urea con il metodo molto esatto descritto da Chassevant (*a*), avendo cura di rifare ogni giorno la soluzione di ipobromito di soda, per evitare l'alterarsi del liquido;

e) l'azoto totale con il metodo di Kjeldhall e facendo uso per la titolazione della soluzione $N/_{10}$ di acido solforico e di soda;

f) l'acido fosforico totale ed i fosfati terrosi vennero dosati con il metodo di Neubauer e Vogel;

g) l'acido solforico con il metodo volumetrico descritto dagli stessi autori;

h) per la ricerca quantitativa dell'acido urico venne usato il metodo esattissimo, sebbene assai lungo, del Salkowski-Ludwig;

i) per quanto riguarda la creatinina io ho seguito il metodo di Neubauer, ritenuto esattissimo, ed ho sempre ripetuto ogni giorno per ogni individuo l'esperimento su due varie quantità di urina, traendo dalle cifre ottenute la media, potendo essere questa ricerca del più grande interesse nel caso speciale della malattia di Thomsen;

k) i cloruri vennero dosati con il metodo di Volhard e Falk; per il residuo solido totale si usò del coefficiente di Haeser. Infine l'ammoniaca urinaria venne dosata con il metodo di Schlösing.

La lunghezza eccessiva delle ricerche, le difficoltà gravi per compierle, e lo scarso interesse che esse presentavano, mi hanno fatto abbandonare la ricerca quantitativa di alcune sostanze del resto di poca nota costituzione e di dubbia interpretazione; tali la *xantina*, la *sarcina*, l'*acido ossalurico*, l'*urocromo*, ecc. Per brevità poi si sono omessi nelle varie tabelle i risultati delle ricerche qualitative riguardanti i costituenti anormali e patologici delle urine che tuttavia furono sempre ricercati metodicamente. Mancano sempre fra essi l'albumina, il glucosio, l'acetone, mentre invece si riscontra spesso nel G..... la presenza di piccole quantità di *sangue* e costantemente fu rinvenuto il *pus* in quantità variabili.

(*a*) CHASSEVANT. Mem. cit., p. 276.

Delle analisi praticate sulle varie sostanze alimentari, dirò molto brevemente. Il malato è persona molto cortese, intelligente, e si è volentieri sottoposto a questi studi con tutte le noie che essi gli procuravano; io stesso che l'ho fatto venire appositamente dall'isola di Maddalena, dove oggi trovasi impiegato alla sotto direzione del genio militare, giorno per giorno, gli ho pesato le varie quantità di sostanze alimentari e misurata la quantità dei liquidi da ingerirsi, dopo avere prima saggiato per vari giorni quale fosse la quantità e qualità media del suo vitto ordinario, tutte le pesate vennero fatte con bilancia di precisione, tutte le misurazioni con strumenti esattamente calibrati in centimetri cubi. Di tutti i cibi e dei liquidi assunti venne, come si è già detto, per sei volte presa piccola parte ed analizzata in rapporto alla *quantità totale d'azoto* (metodo di Kjeldhall), ai *grassi* (metodo di Soxlet) (*a*), agli *idrocarburi* (metodo delle differenze fra il peso totale delle sostanze e il peso complessivo dell'acqua, delle ceneri, del grasso, e delle sostanze azotate), all'*alcool* (tabelle di Haas, metodo del picnometro), all'*acqua* (metodo delle pesate successive).

Il calcolo delle sostanze azotate fu fatto moltiplicando la cifra dell'azoto totale per i vari coefficienti costanti (Shölossman e Ritthausen), il numero delle calorie venne calcolato servendosi dei coefficienti del Rubner.

Un'ultima serie di ricerche riguarda il ricambio dei due soggetti in esperimento durante il digiuno più assoluto, durato 24 ore.

***

Ho già accennato altrove come il malato lo debba alla cortesia del prof. G. Mingazzini; mi limiterò pertanto quì a riassumere brevemente la storia clinica di esso, ampiamente svolta in apposita memoria (23) alla quale si potrà ricorrere, quando si vogliano più ampie notizie di esso.

Aggiungerò solamente i pochi particolari raccolti da me sul malato per quanto riguarda i due anni successivi alla pubblicazione della suddetta memoria.

G... A... di anni 45; nessuna tara ereditaria, non lues, non abuso di alcoolici. L'infermo ricorda come da bambino ogni tanto cadesse, senza tuttavia saperci dare una spiegazione soddisfacente di questo fatto; nello sbadigliare anche, talora gli accadeva di rimanere con la bocca aperta.

In età di 26 anni, sembra, dopo essersi esposto a cause reumatizzanti, in teatro, una sera avendo cercato di alzarsi, il movimento gli riuscì impossibile e fu colpito da un dolore piuttosto acuto nel polpaccio di destra. Fu messo in una carrozza e trasportato a casa: le gambe erano rigide. Dopo alcuni giorni insorse di nuovo uno stato di rigidità in estensione degli arti inferiori, fenomeno che l'obbligò a gettarsi a terra dove restò per 4 o 5 minuti. Dopo qualche settimana, insorto un nuovo attacco, l'infermo fu trasportato all'ospedale, dove dopo qualche ora, cessò il dolore; mentre persistette l'attitudine in estensione degli arti. Se l'infermo cercava di fletterli si risvegliava in essi una scossa a tipo estensorio. Dopo sei mesi egli era guarito, e per 12 anni circa, dopo aver fatto una cura di fanghi, andò esente da qualsiasi disturbo. In quest'epoca le scosse si rinnovarono e sembra allora subissero l'influenza della psiche, aumentando sotto l'influenza degli stati emotivi. Migliorò con la buona stagione e stette poi bene per circa 3 anni. Nel 1902 sofferse nuovi attacchi, insorse difficoltà nell'incesso, si manifestarono accessi di contrattura a tipo estensorio in ambedue le gambe, indi queste contratture si generalizzarono, estendendosi anche alle braccia talchè spesso accadeva che l'infermo volendo prendere un oggetto lo lasciasse cadere per l'intervenire di una *subitanea contrazione in senso estensorio delle dita*. Tremore, ipereccitabilità meccanico-muscolare. Contratture e crampi si avevano anche nei muscoli della gamba. Da quell'epoca andò migliorando sempre e ciò sino al 1903.

(*a*) All'etere solforico fu, come estrattore, sostituito l'etere di petrolio, secondo la modificazione introdotta da Musso e Manetti. Cfr. Celli, *Manuale dell'igienista*, vol. 1°, pag. 599.

Nell'aprile di quest'anno inciampò in una radice sporgente del suolo e cadde senza potersi riparare con le mani, perchè erano insorte le contratture estensorie nelle braccia; intervennero contemporaneamente anche lievi disturbi a carico della lingua. Dal maggio del 1903 al settembre 1905 epoca in cui è cominciato questo lavoro, il G... è stato sempre abbastanza bene, tuttavia soffriva qualche volta e soffre ancora attacchi di emicrania oftalmica di media intensità e di dispepsia nervo-motrice.

Il 2 settembre, mentre camminava, ad un tratto, sentì irrigidirsi la coscia sinistra, ed ebbe una contrattura muscolare a tipo estensorio, talchè dovette rallentare il passo ed appoggiarsi al braccio di un amico per non cadere. Questo attacco durò circa mezz'ora. L'infermo accusa stipsi ostinata la quale interviene a periodi, e talora avverte un senso di stanchezza e di dolore sordo nelle articolazioni metacarpo-falangee ed interfalangee, come se avesse compiuto qualche grave fatica, ed egli afferma che, se tenta di chiudere le dita, la flessione di esse non riesce completa.

Temperatura 36°,8'. Polso 78, ritmico, piccolo, facilmente compressibile, celere.

Per tutto quanto si riferisce all'esame obbiettivo mi limito a rimandare al lavoro di Mingazzini e Perusini, dove esso è descritto con tutta larghezza, non presentando oggi l'infermo nulla di particolare da questo lato.

Il 1° ottobre io ho cominciato le mie esperienze sull'individuo sano e le ho continuate sino al giorno 13. Vennero eseguite complessivamente 6 analisi complete dell'urina e delle feci; due di esse si riferiscono allo stato digiuno, mantenuto per 24 ore (V. esp. I e II) per le altre 4 si troverà anche l'analisi delle varie sostanze alimentari. Nelle prime due di queste ultime analisi (V. esp. III e IV) l'individuo in esperimento aveva assunto una specie di pasto di prova (pranzo), nelle altre (V e VI) è riferito il vitto delle 24 ore. Dalle esperienze III e IV nelle quali le analisi vennero eseguite dopo 8 ore dalla ingestione del cibo può dedursi la rapidità con la quale i fenomeni del metabolismo organico si compievano in questo individuo.

La tabella riassuntiva n° 1 (v. pag. 346) con le medie dei diversi osservatori, riunisce anche le cifre medie delle ultime due esperienze nel Carlo C. Queste due tabelle (V e VI) ci dicono che questo individuo eliminava per la via delle urine circa il 72.27 % dell'azoto ingerito con gli alimenti; il valore di questa percentuale è in rapporto diretto della qualità dell'azoto ingerito (Marchoisne). Il bilancio del soggetto fu:

Nel primo giorno:

N. introdotto	N. feci	N. urine	Bilancio	Correzione al bilancio (1)
22.893	3.9979	16.212	+ 2.6831	+ 1.6375

Nel secondo giorno:

N. introdotto	N. feci	N. urine	Bilancio	Correzione al bilancio
22.893	3.6181	16.7800	+ 2.4949	+ 1.7493

Risultati pressochè analoghi ottenne il Von Noorden su un individuo sano durante sei giorni di esperienza:

Giorno	N. introdotto	N. feci	N. urine	Bilancio
1°	15.8	1.08	13.4	+ 1.32
2°	15.7	1.08	14.2	+ 0.42
3°	12.3	1.08	12.3	— 1.08
4°	12.3	1.08	10.8	+ 1.42
5°	15.9	1.08	12.9	+ 1.92
6°	12.3	1.08	12.0	— 0.78

(1) Le cifre riunite in quest'ultima tabella rappresentano il vero bilancio del soggetto, dedotte dall'azoto ingerito quelle piccole quantità le quali non vengono eliminate nè come azoto urinario nè come azoto delle feci (Leo.).

Il valore del rapporto fra l'azoto totale ingerito e l'azoto ureico, subisce anche esso oscillazioni non indifferenti a seconda delle quantità e della qualità dell'azoto ingerito. Secondo le esperienze di Maurel, tutto l'azoto alimentare, tranne una quantità che varia da gr. 0,10 a gr. 0.12 per chilogramma corporeo verrebbe trasformato in urea, questo rapporto è nel mio soggetto pari a gr. 0.125 per chilogramma, esso oscilla quindi nei limiti del normale. Il rapporto che passa fra l'azoto totale urinario e l'azoto ureico è nel normale di circa 5 : 4 (Gley-Richet), nel mio soggetto il valore di questo rapporto è di 5 : 4.4.

Il valore del rapporto azoturico, non è del tutto costante essendo anch'esso in una certa relazione con le varie qualità e quantità di albumina assorbita, tuttavia esso oscilla sempre entro limiti assai ristretti, salvo quando si abbassi di molto la quantità dell'albumina stessa. Labbè e Marchoisne nelle loro esperienze, relativamente recenti, ammettono ad esso un valore medio di 82.5. Létienne et Masselin ritengono che tale valore possa oscillare fra 85 e 87. Anche queste lievi oscillazioni stanno probabilmente in rapporto con le quantità varie dell'albumina introdotta e con la forma sotto la quale essa venne ingerita. Labbè e Marchoisne infatti hanno osservato che con dosi d'albumina da 27 a 58 grammi il valore del rapporto azoturico discende a 81.55, mentre per quantità d'albumina molto inferiori (gr. 10-21) esso può anche giungere a 54.71.

Nel mio soggetto tale rapporto è di 89.6 esso si approssima quindi di molto alla media normale, la lieve differenza fra questa e le cifre degli osservatori precedentemente accennati, va riferita alle quantità di albumina introdotte dal soggetto, quantità alquanto superiori alla media.

La *cifra media dell'urea* oscilla nel mio soggetto entro i limiti del normale.

La *cifra dell'acido urico* è nel mio soggetto alquanto superiore alla media data da qualche osservatore (gr. 0.7214 invece di gr. 0.5763) essa tuttavia può dirsi oscilli nei limiti del normale (0.55 (Parkes), 0.75 (Vogel), 0.70 (Dreschel).

Al contrario, la cifra della *creatinina* (0.5414) è alquanto inferiore alla media normale (0.91 (Parkes), 0.98 (Grocco), 1.12 (Dreschel) e questa differenza ci è spiegata dal fatto che il mio soggetto durante l'esperimento non ha mai fatto uso di carne o di brodo. Questo fatto ha la sua importanza perchè, come diremo in seguito, il G.... soltanto con il brodo (cc. 1000) introduceva, in media, una quantità di creatinina uguale a gr. 0.1227.

Il *rapporto dell'acido urico all'urea* è nel normale di 1 : 40 secondo Létienne et Masselin, di 1 : 45 secondo Landois, nel mio soggetto è di 1 : 434, oscilla cioè entro i limiti del normale.

Il *rapporto dell'acido fosforico all'urea* che è nel normale di 1 : 10, nel mio soggetto è di 1 : 956.

Il *rapporto dell'acido fosforico all'azoto totale* è nel mio soggetto di 18.1 p. 100; per Robin, esso nel normale sarebbe circa del 18 p. 100.

Il *rapporto dei fosfati terrosi ai fosfati alcalini* è nel mio soggetto come per tutti gli altri osservatori di 1 : 3.

Il *rapporto del cloruro di sodio all'urea* che nel mio soggetto è di 40.9 p. 100 per Létiénne et Masselin è di circa 42 p. 100.

Lascio di parlare di tutti gli altri rapporti urologici i quali hanno importanza assai minore. Un'importanza assai relativa ha anche il valore dei coefficienti urologici assoluti, vale a dire la composizione media dell'urina riferita ad 1 kgr. di peso corporeo nelle 24 ore, cioè nell'unità di tempo. Io mi limiterò qui a trascri-

vere questi vari coefficienti ponendoli in rapporto con quelli recentemente ottenuti da Létienne et Masselin senza molto insistere sul reale valore di essi, perchè in dipendenza di fattori molto diversi e molto complessi: l'età, il genere di alimentazione, il clima, e più principalmente la varia composizione del kgr. corporeo nei vari individui.

Coefficienti urologici assoluti per l'urina normale umana.

	Létienne e Masselin	Bioglio		Létienne e Masselin	Bioglio
Volume dell'urina . . .	20	20.5	Fosfati totali	0.042	0.050
Urea	0.42	0.481	Fosfati alcalini	0.0315	0.033
Acido urico	0.01	0.011	Fosfati terrosi.	0.0105	0.016
Cloruri	0.175	0.195	Azoto ureico	0.18	0.224
Solfati.	0.045	0.034	Azoto totale.	0.21	0.253

* * *

La tabella riassuntiva n. II (pag. 356) riunisce il risultato medio complessivo in 11 giorni di esperimento sul mio malato, ed i risultati ottenuti dai vari osservatori rispettivamente sui loro infermi, tutte queste cifre sono poi poste in immediato confronto con quanto rappresenta la media dell'individuo normale. Essa pertanto ci permette con un solo colpo d'occhio di valutare le differenze che esistono fra la media di escrezione urinaria del malato di miotonia e le medie relative dell'uomo sano, secondo la più gran parte degli sperimentatori, e ci permette anche di vedere quali siano i risultati dei miei esperimenti rispetto a quelli degli altri AA. Dirò qui brevemente, ma partitamente delle alterazioni quantitative che ho riscontrate nei vari costituenti dell'urina. Ripeto tuttavia che dalle sole cifre non si può mai assurgere ad un concetto sintetico, nè mai come in lavori di questo genere io ho riconosciuto il valore e la giustezza di quanto or non è molto mi ripeteva il De-Giovanni: « Vi sono delle menti più atte per loro speciale natura e tendenza ai lavori di analisi, altre invece più specialmente si piacciono della sintesi e solo da queste può scaturire un'opera completa ».

Porre a confronto quanto hanno ottenuto nelle loro ricerche altri osservatori con quanto ho ottenuto io non è che fare della matematica e la matematica pura in chimica clinica ha ben poco valore.Molto più interessante dal punto di vista diagnostico pronostico patogenico riesce l'indagine minuta dei vari coefficienti e rapporti urologici; soltanto da questi scaturisce l'idea dello stato normale e rispettivamente dello stato patologico, essi rappresentano il lavoro di *sintesi*.

Nella valutazione delle cifre medie di eliminazione urinaria noi ci atterremo qui, come per l'individuo normale, ai risultati riguardanti le esperienze XI e XXI i quali si riferiscono al periodo di 24 ore.

Il G.... presenta negli 11 giorni di esperienza questi rapporti fra l'azoto introdotto e l'azoto eliminato:

N introdotto	N feci	N urine	Bilancio	Correzione al bilancio
12.894	1.3479	11.1207	+ 0.4254	+ 0.0098
12.649	0.9871	11.6128	+ 0.0491	— 0.3665
12.849	0.5121	10.9991	+ 1.3378	+ 0.9222
11.938	0.3815	11.2612	+ 0.2953	— 0.1203
12.7902	1.0981	10.584	+ 1.1081	+ 0.6925
12.589	0.6100	11.8712	+ 0.1078	— 0.3078
12.5832	0.3001	11.9001	+ 0.3830	+ 0.0326
10.901	1.3785	9.9152	— 0.3927	+ 0.0229
10.9010	0.5012	9.8760	+ 0.5238	+ 0.1182
17.5372	2.7610	14.6978	+ 0.0784	+ 0.3372
17.5372	0.7150	15.2890	+ 1.5368	+ 1.1212

TABELLA II. — *Medie complessive di escrezione urinaria secondo i diversi osservatori,*

	MEDIE NELLA				
	Molt Schanoff	Wersiloff	Nikonoff		Kornhold
	1 osservazione	1 osservazione	1ª osservazione	2ª osservazione	1 osservazione
Peso del corpo in Kg.	?	?	63	70	?
Quantità totale delle urine . . .	?	?	?	1950	2050
Colore	?	?	giallo	giallo	giallo
Aspetto	?	?	limpido	torbido	?
Reazione	?	?	acida	acida	acida
Densità	?	?	1024	1023	1018
Sedimento	?	?	presente	presente	..
Residuo solido totale	?	?	?	104.50	85.97
Azoto totale nelle 24 ore	?	?	?	?	?
Azoto ureico nelle 24 ore	?	?	?	?	?
Urea nelle 24 ore.	17.00	?	37.5 (?)	48.75	38.44
Acido urico nelle 24 ore	diminuito (?)	?	0.9 (?)	0.975	0.912
Creatinina nelle 24 ore	?	aument. (?)	1.275 (?)	1.950	1.230
Acido solforico nelle 24 ore . . .	?	?	?	?	?
Acido fosforico totale nelle 24 ore	?	?	2.55 (?)	3.68	2.505

nella malattia di Thomsen in rapporto alla media di escrezione dell' individuo normale.

SINDROME MIOTONICA						MEDIE DELL' INDIVIDUO NORMALE	
Betcherew		Karpinski	Ballet	Mingazzini	Bioglio		
media di 2 osservazioni	1 osservazione	1 osservazione	1 osservazione	e Perusini 1 osservazione	media di 11 osservazioni	Media complessiva secondo i varî osservatori	Media ottenuta nell' esperimento personale 1 osservazione
?	?	?	normale (?)	?	66	65	65
?	1600	?	id.	2500	1373.54	1364.50	1395
giallo	giallo	?	id.	giallo	giallo	giallo	giallo
torbido	torbido	?	id.	torbido	torbido	limpido	limpido
acida	acida	?	id.	acida	acida	acida	acida
?	1023	?	id.	1016	1025	1020	1025.5
presente	presente	?	id.	?	presente	assente	assente
?	137.184	?	id.	93.20	83.7176	61.17	88.88
16.85	15.532	?	id.	?	12.6479	14.491	16.5342
?	?	?	id.	?	10.1258	11.5923	14.6135
30.435	29.408	?	id.	46.1625	21.6982	31.3	31.5030
1.175	?	?	id.	1.1850	0.3926	0.5763	0.7214
?	?	?	id.	2.40	1.2861	0.9442	1.1534
?	?	?	id.	12.225	3.4558	2.493	2.5882
1.93	2.40	?	id.	7.765	1.7562	2.898	3.267

Segue *Medie complessive di escrezione urinaria secondo i diversi osservatori, nella*

	MEDIE NELLA				
	Molt Schanoff	Wersiloff	Nikonoff		Kornhold
	1 osservazione	1 osservazione	1ª osservazione	2ª osservazione	1 osservazione
Fosfati terrosi nelle 24 ore . . .	?	?	?	?	?
Fosfati alcalini nelle 24 ore . . .	?	?	?	?	?
Cloruro di sodio nelle 24 ore . .	diminuito (?)	?	28.50 (?)	34.125	20.09
Ammoniaca nelle 24 ore	?	?	?	?	?
Albumina	?	?	assente	assente	assente
Glucosio	?	?	traccie	traccie	id.
Muco-pus	?	?	presente	presente	?
Acidi biliari	?	?	?	?	assenti
Pigmenti biliari.	?	?	?	?	id.
Indacano.	?	?	?	?	?
Sangue.	?	?	?	?	?
Cilindri.	?	?	?	?	?
Ossalato di calce	?	?	presente	?	presente
Cistina	?	?	?	presente	?
Tirosina	?	?	presente	id.	?
Alcaloidi	?	?	?	?	?

malattia di Thomsen in rapporto alla media di escrezione dell'individuo normale.

INDROME MIOTONICA						MEDIE NELL'INDIVIDUO NORMALE	
Betcherew		Karpinski 1 osservazione	Ballet 1 osservazione	Mingazzini e Perusini 1 osservazione	Bioglio media di 11 osservazioni	Media complessiva secondo i varî osservatori	Media ottenuta nell'esperimento personale 1 osservazione
media di 2 osservazioni	1 osservazione						
0.325	?	?	normale (?)	2.60	0.4310	0.86	1.089
1.655	?	?	id.	5.165	1.2333	1.92	2.178
13.225	23.36	?	id.	15.00	18.7738	13.352	12.8179
?	0.736	?	id.	?	1.1879	0.640	1.1719
presente	presente	?	id.	assente	assente	assente	assente
?	?	?	id.	id.	id.	id.	id.
?	?	?	id.	id.	presente	id.	id.
?	?	?	id.	id.	assenti	assenti	id.
?	?	?	id.	id.	id.	id.	assenti
aumentato	?	?	id.	traccie	normale	normale	normale
?	?	?	id.	assente	presenti	assente	assente
presenti	presenti	?	id.	?	assenti	assenti	id.
?	?	?	id.	?	presente	assente	id.
?	?	?	id.	?	assente	id.	id.
?	?	?	id.	?	id.	id.	id.
?	?	?	presenti (?)	?	?	assenti	assenti

Queste cifre ci dimostrano che il bilancio azotato in questo soggetto è lungi dal mostrarsi normale, ed è il più delle volte negativo. Il G... eliminava con le urine il 95 % dell'azoto alimentare. Questa cifra non dimostra che il ricambio del miotonico è più attivo del normale, essa, come abbiamo detto, sta in relazione diretta con il grado di assorbibilità dell'azoto introdotto. Più importante invece è vedere sotto quale forma l'azoto viene eliminato e se cioè, e fino a qual punto, i processi di combustione organica sono nel miotonico identici al normale.

Il rapporto che passa fra l'azoto ingerito e l'azoto ureico è nel normale presso che costante. Per Maurel, noi abbiamo detto, tutto l'azoto alimentare meno gm. 0.10, 0.12 per kg. corporeo passa nell'urina allo stato di urea; nelle mie esperienze questa cifra diventa 0.125; nel mio malato questo rapporto è di 0.0465 cioè notevolmente inferiore al normale, ciò che ci dice che dell'azoto ingerito, una parte notevolmente superiore al normale è trasformata in urea. In questo stesso malato tutto l'azoto totale sta all'azoto ureico come 5 : 4.004.

Dei rapporti urologici, il rapporto azoturico è di 80.1 % cioè esso si mostra un poco inferiore alla media (85-87) ed esso risulta inferiore anche se si consideri le relativamente piccole quantità di albumina introdotte dall'infermo. Infatti noi sappiamo che il rapporto azoturico si mantiene costante (82.5 circa) per dosi normali di albumina e si riduce assai poco (81.55) quando l'albumina introdotta scende da 58 a 27 grammi: mentre nel mio malato la media dell'albumina introdotta è di grammi 75.5702. Tale rapporto pertanto può dirsi notevolmente abbassato. Lo abbassarsi del rapporto azoturico, sta in relazione con una diminuita escrezione dell'urea. Essa infatti nel mio malato scende ad una media di gm. 21.6982 nelle 24 ore.

Piuttosto bassa è anche la media di eliminazione dell'acido urico (gm. 0.3926 nelle 24 ore). Parallelamente all'abbassarsi di queste due medie, si mostra abbassato anche il valore del relativo loro rapporto (0.723 : 40).

Il fatto che le quantità di urea e quelle di acido urico diminuiscono in questo individuo parallelamente, potrebbe a tutta prima sembrare un controsenso. Ma l'acido urico non può essere oggi più considerato come un anello intermedio delle trasformazioni albuminoidee: Senator, Rica, ed altri, hanno notato che diminuendo i processi di ossidazione organica con le sottrazioni sanguigne e con il provocare disturbi respiratori, la quantità dell'acido urico non aumentava punto, mentre Kössel e Horbazewski hanno dimostrato che l'acido urico può avere origine dalla scomposizione delle nucleine e rispettivamente di elementi ricchi di esse.

Per quello che riguarda la creatinina io ho ottenuto una cifra media di eliminazione di gm. 1.28613. Queste esperienze eseguite più volte e con tutta la cura, dicono che l'eliminazione di questa sostanza non è nel mio malato di molto aumentata ma essa oscilla nei limiti del normale (0.91 (Parkes), 0.98 nei giovani e 0.45 nei vecchi (Grocco), 0.9442, cifra media complessiva). Le lievi differenze che esistono fra le cifre trovate da me nel G..... e queste medie, mi pare non presentino gran valore assoluto, ove si consideri che la cifra della creatinina nell'individuo sano può anche raggiungere gm. 1.7 - 2.1 (Jonshon). E' da notare poi anche come sopra ho detto, che il G..... introduceva soltanto con il brodo una media giornaliera di creatinina di gm. 0.1227.

Il rapporto dell'acido fosforico all'urea è in questo infermo di 0.809 : 10, quello dell'acido fosforico all'azoto totale di 14 : 100, circa.

Il rapporto dei fosfati terrosi ai fosfati alcalini è di 1.048 : 3.

Il rapporto del cloruro di sodio all'urea è di circa 86 : 100.

I coefficienti urologici assoluti delle urine nella sindrome miotonica sono riportati nella tabella III (pag. 362).

E riassumendo, nel G....: la *quantità totale delle urine eliminate nelle 24 ore, il loro colore, la loro reazione, la creatinina, l'ammoniaca urinaria, il residuo solido totale, si presentano completamente normali, è alquanto diminuita,* invece l'escrezione di gran parte dei componenti chimici normali delle urine, *l'azoto totale, l'azoto ureico, l'acido fosforico totale, i fosfati terrosi ed i fosfati alcalini*; *l'acido solforico ed i cloruri* sono invece eliminati in lieve eccesso.

Dei rapporti urologici, sono normali:

a) il rapporto fra l'azoto totale urinario e l'azoto ureico;

b) il rapporto dei fosfati terrosi ai fosfati alcalini.

Sono invece anormali in vario grado:

a) il rapporto che passa fra l'azoto ureico e l'azoto totale ingerito. Infatti, mentre questo sarebbe, secondo le cifre di Maurel circa del 65.3 %, nel mio malato invece esso è del 76.7 % (*a*);

b) è notevolmente abbassato il rapporto azoturico;

c) è alquanto abbassato anche il rapporto fra l'acido urico e l'urea;

d) è di poco abbassato il rapporto fra l'acido fosforico totale e l'urea;

e) è abbassato lievemente il rapporto fra l'acido fosforico e l'azoto totale;

f) il rapporto del cloruro di sodio all'urea è molto superiore al normale.

***

Nella tabella III (pag. 362) io ho riunito il valore dei vari rapporti urologici nella sindrome miotonica quale ho potuto trarre dalle cifre dei diversi osservatori e per quello che mi fu possibile. Ora noi vediamo che, mentre per alcuni di essi le differenze sono pressochè trascurabili, per altri invece esse appaiono grandissime, talchè non ci è dato da tutte queste osservazioni trarre alcun criterio assoluto.

(*a*) Per il fatto che nelle reazioni medie di vitto, tutto l'azoto alimentare eccetto gm. 0.10 per kg. corporeo passa nell'urina sotto forma d'azoto ureico (Maurel) calcolando il peso medio di un individuo a 66 kg. e la sua razione media di gr. 120 di albumina (Bunge), e calcolando ancora che questa albumina contenga circa il 15 % di azoto (Leo) avremo che la quantità di N la quale non passa allo stato di N ureico è in questo individuo di gm. 6.60 (0.10 per kg.) quindi:

$$11.40 : 18 = x : 100.$$
$$x = 63.3$$

Analogamente nel mio malato si dovrebbe avere:

$$6.5971 : 13.1971 = x : 100.$$
$$x = 57.$$

Invece si ha l'altra proporzione: 10.1258 : 13.1971 = x : 100, dove x = 76.7.

TABELLA III. — *Confronto fra i vari rapporti urologici nella sindrome miotonica secondo i diversi osservatori, ed il loro valore nel normale.*

(30)

	(a) Sindrome miotonica							(b) Individuo normale		
	Nome dell'osservatore									
	Nikonoff 1ª osservaz.	Nikonoff 2ª osservaz.	Kornhold	Bechterew Media di 2 osserv.	Bechterew 1ª osservaz.	Mingazzini e Perusini 1ª osservaz.	Bioglio Media di 11 osserv.	Media secondo Létienne et Maselin	Media secondo le mie esperienze personali	Media secondo Maurel
Peso del soggetto (Kg.).	63	70	?	?	?	?	66	65	65	?
Rapporto fra l'N urinario e l'N ingerito	?	?	?	?	?	?	95.8 : 100	?	72 : 100	..
Rapporto fra l'N ureico e l'N ingerito	?	?	?	?	?	?	76.7 : 100	?	65.5 : 100	63.3 : 100
Rapporto fra l'N totale urinario e l'N ureico. .	?	?	?	?	5 : 4.37	?	5 : 4.004	5 : 4.28	5 : 4.42	..
Rapporto azoturico.	?	?	?	?	87.4 : 100	?	80.1 : 100	85.87 : 100	88.5 : 100	82.5 : 100
Rapporto dell'acido urico all'urea	0.96 : 40	0.8 : 40	0.94 : 40	2.29 : 40	?	1.02 : 40	0.273 : 40	1 : 40	1 : 43.4	..
Rapporto dell'acido fosforico all'urea.	0.68 : 10	0.75 : 10	0.65 : 10	0.63 : 10	0.81 : 10	1.68 : 10	0.809 : 10	1 : 10	1 : 9.56	..
Rapporto dell'acido fosforico all'N totale. . . .	?	?	?	11.4 : 100	15.4 : 100	?	14 : 100	18 : 100	18.1 : 100	..
Rapporto dei fosfati terrosi ai fosfati alcalini	?	?	?	0.58 : 3	?	1.3 : 3	1.048 : 3	1 : 3	1 : 3	..
Rapporto del cloruro di sodio all'urea	76 : 100	70 : 100	52 : 100	43 : 100	78 : 100	32 : 100	86 : 100	42 : 100	40.9 : 100	..

In ultima analisi, il mio malato sembrerebbe presentare un certo rallentamento nelle combustioni organiche e un aumento nella eliminazione dei cloruri.

Non si deve però dimenticare che il G..... soffre di dispepsia, che mangia relativamente poco, che presenta disturbi a carico dell'intestino (stipsi), che ha del pus nell'urina, e talora anche del sangue.

Per quanto il cateterismo degli ureteri non abbia potuto farsi perchè il malato non ci si prestava, molte ragioni ci inducono a ritenere che il pus riconosce un'origine renale. Il malato non ha mai avuto uretrite, non dolori nella minzione, non bruciore lungo l'uretra, il sangue viene eliminato intimamente commisto all'urina ed in poca quantità; non vi sono sintomi di cistite nè cause probabili di essa. Mancano quindi criteri per ammettere nel malato l'una o l'altra di queste forme morbose. Al contrario egli si lagna qualche volta di dolori ai reni, la sua urina, pur contenendo del pus, ha reazione nettamente acida, ciò che vuol dire che essa non ristagna in vescica, aggiungerò ancora che quando il malato fu esaminato dal prof. Mingazzini e dal dott. Perusini, forniva cmc. 2500 di urina, ciò che potrebbe indicare o un'irritazione o un'alterazione del rene (possibile idronefrosi da calcolo?).

Per quanto riguarda il cloro, noi non abbiamo dati sufficienti per valutare le ragioni del suo aumento, ed il malato non ne assumeva certo tali quantità da poterci spiegare quest'eccesso di eliminazione. Del resto, se noi conosciamo abbastanza esattamente le cause della sua ritenzione nello organismo, non ne sappiamo poi così bene le cause dell'aumento nell'eliminazione, e qui certo non abbiamo dati sufficienti per stabilire l'esistenza di un diabete insipido, del quale l'aumento dei cloruri, potrebbe essere l'esponente (Roque). Il significato di questo fatto pertanto rimane oscuro, mentre forse la lesione semplice o duplice del rene può spiegarci il rallentamento relativo nelle combustioni organiche.

La presenza di cristalli di ossalato di calce, va riferita con tutta probabilità ad una diatesi reumatica latente.

L'analisi delle feci non ci dà alcun criterio particolare per giudicare sulla patogenesi di questa forma morbosa, esse per quantità e componenti, si aggirano nei limiti del normale. Le varie analisi eseguite con un pasto di prova (V. esperienze III, IV, IX, X), dimostrano che nell'unità di tempo (8 ore) l'individuo normale elimina per la via delle urine una quantità d'azoto uguale al 36 % dell'azoto ingerito mentre il malato di miotonia ne elimina una quantità eguale al 33.4 %. Il rapporto fra l'azoto ureico e l'azoto ingerito è nel normale di 0.701, nel G..... di 0.57, il rapporto azoturico è nel C..... di 89.2 %, nel G..... di 80.6 %.

Queste cifre ci dimostrano che la quantità di urea eliminata, e quindi la quantità di albumina assimilata dal G..... è relativamente alquanto inferiore alla norma, ma la relativa rapidità con cui le combustioni organiche avvengono nel G..... rasenta troppo da vicino il normale, per non rimanere in qualche dubbio sulla interpretazione del fenomeno.

Nello stato di digiuno assoluto diminuisce rapidamente l'escrezione di tutti i prodotti urinari, non molto più rapidamente nel G..... di quanto avvenga nell'individuo sano (vedi esperienze I, II, VII, VIII) la quantità di creatinina escreta nel G..... è anche minore (quasi della metà) di quanto avvenga nel normale, d'onde è lecito concludere che nello stato di digiuno la disintegrazione muscolare non è certo maggiore nel miotonico che nel normale.

Le oscillazioni nel peso del corpo per l'uno e per l'altro soggetto sono anch'esse pressochè identiche.

La quantità di cloruro di sodio eliminato dal G..... decresce proporzionalmente agli altri elementi urinari, ma resta sempre relativamente superiore al normale (vedi tab. IV, pag. 365).

Mi sembra pertanto che non sia lecito al giorno d'oggi trarre dalla sola analisi del ricambio organico di un malato di miotonia conclusioni di alcun genere sulla patogenesi di questa affezione; non è rara in questi malati l'alterazione qualitativa e quantitativa delle urine (muco, pus, albumina, sangue, cilindri), o glicosurie il più sovente lievi, non è rara nemmeno la concomitanza di una diatesi artritica, ma nulla più. La questione non si può risolvere da questo lato e rimane aperta.

Ho lasciato per ultima un'obiezione di cui nel corso delle mie ricerche non mi sono affatto nascosto, così come ora non mi nascondo la gravità. E' troppo noto infatti perchè giovi l'insistervi qui, come accanto alla malattia di Thomsen esista una grande varietà di forme molto diversamente interpretate dagli AA. la *miotonia acquisita*, la *miotonia atrofica*, la *paramiotonia*, la *miotonia dei lattanti*, la *mioclonotonia;* appellativi corrispondenti a manifestazioni per lo più assai rare e sempre vagamente definite e diversamente intese dagli osservatori diversi. Il Borgherini, se non erro, fu il primo a parlare di stati miotonici: più tardi Mingazzini e Perusini considerarono in una la *sindrome miotonica*, un concetto questo, che il Lévi (38 *bis*) ha di recente ripreso. Oppone il Lévi alla malattia di Thomsen congenita ed accompagnata da ipertrofia muscolare la miotonia acquisita, sia d'origine tossica, sia dovuta ad una lesione del sistema nervoso: la sindrome miotonica sarebbe funzione vuoi d'un'ipergenesi sarcoplasmatica, vuoi di una esaltazione sarcoplasmica, questa ultima in rapporto con le due cause di cui sopra: tossiche o nervose. Il tono muscolare, dice il Lévi, il tono muscolare che è funzione dell'apparecchio sarcoplasmico, manifesta la sua esaltazione sotto forma di sindrome miotonica la quale si produce per l'ipergenesi sarcoplasmica o per l'irritazione — tossica o nervosa — del sarcoplasma. Non sta a me il discutere, qui, questa ipotesi: difficilmente, io penso, potrà reggere quell'edificio clinico a cui manchi la base anatomo-patologica e, dove questa manchi, non vi ha più sintesi clinica, ma del puro *immaginazionismo*, dell'*intuizione* nell'ipotesi migliore. Nella sindrome miotonica non sono per vero nè l'unica autopsia (del Dejerine) che possediamo, nè le scarse biopsie quelle che possano dar forza a questa indispensabile base dell'edificio clinico!

Ma alle mie ricerche, allo scopo ed al significato di esse, una cosa in prima linea interessa, il sapere cioè se, paragonando fra loro forme varie di miotonia, il Thomsen congenito al miotonico per acquisitione, al miotonico frusto, al paramiotonico, noi paragoniamo fra loro quantità di natura diversa o quantità di eguale natura. Allo stato attuale delle nostre conoscenze noi non possiamo, ch'io mi sappia, rispondere con certezza al quesito: un sintoma clinico, la miotonia, riunisce fra loro forme quanto mai diverse ed è in questo senso che io credo convenga unicamente parlare di una sindrome miotonica, così come è in questo senso che io ho indirizzate e che desidererei venissero da chi mi legge interpretate, le mie ricerche.

Al prof. Augusto Tamburini ed al dott. Attilio Bonanni, l'uno direttore della Clinica Psichiatrica di Roma, l'altro docente in chimica fisiologica nell'Università, i quali mi furono cortesi di consiglio e di aiuto, al prof. G. Mingazzini che mi consigliò queste ricerche, vadano tutti i miei più sinceri e caldi ringraziamenti.

Roma, nel decembre 1905.

TABELLA IV. — *Medie di eliminazione urinaria nell'individuo sano e nel malato di miotonia allo stato di digiuno in rapporto a quanto accade somministrando ad essi un vitto ordinario e consentaneo alle loro singole necessità.*

Elementi vari ricercati	a) Individuo sano (Bioglio)				b) Sindrome miotonica (Bioglio)			
	Allo stato di digiuno		Con un vitto normale (N = gr. 18.73)		Allo stato di digiuno		Con un vitto normale (N = gr. 13.27)	
	Quantità totale	Quantità p. 1000 cmc.	Quantità totale	Quantità p. 1000 cmc.	Quantità totale	Quantità p. 1000 cmc.	Quantità totale	Quantità p. 1000 cmc.
Quantità cmc.	325	..	1395	..	686	..	1373.54	..
Densità a 15°	1023	..	1025	..	1020.5	..	1021	..
Reazione	Acida	..	Acida	..	Acida	..	Acida	..
Colore	Giallo	..	Giallo	..	Giallo	..	Giallo	..
Aspetto	Limpido	..	Limpido	..	Torbido	..	Torbido	..
Azoto totale	6.8318	21.02	16.5342	11.8	5.5363	8.07	12.6479	9.20
Urea	10.3538	31.8	31.5030	22.6	9.7523	14.2	21.6982	15.17
Acido urico	0.1168	0.350	0.7214	0.517	0.1481	0.215	0.3926	0.285
Creatinina	0.4223	1.3109	1.1534	0.822	0.2214	0.322	1.2861	0.936
Acido solforico totale	0.5096	1.555	2.5882	1.85	1.5143	2.20	3.4558	2.51
Acido fosforico totale	0.296	0.81	3.267	2.34	0.7495	1.09	1.7562	1.27
Fosfati terrosi	0.092	0.28	1.089	0.77	0.2145	0.312	0.4310	0.31
Fosfati alcalini	0.204	0.62	2.1780	1.54	0.9393	1.36	1.2333	0.89
Cloruro di sodio	4.4878	13.8	12.8179	9.18	8.9051	12.98	18.7738	13.6
Ammoniaca	0.2924	0.89	1.1719	0.83	0.2889	0.42	1.1879	0.86
Residuo solido	17.3352	50.2	88.88	63.6	32.8413	47.8	83.7176	60.9

BIBLIOGRAFIA

PER ORDINE DI MATERIA ED ALFABETICO (1).

a) *Miotonia.*

1. * BALLET et BAUER. *La maladie de Thomsen.* Progrès médic., 1902, n. 28, pag. 17.
2. * BALLET et BORDAS. *Pathogenie de la maladie de Thomsen.* Soc. Neurolog., 4 décembre 1902. Cfr. Arch. de Neurolog. 1903, p. 102.
3. * BECHTEREW. *Ueber die Thomsen'sche Krankheit* (Wis. Vers. der Aerzte der St. Petersburger Klinik fur Geistes und Nerven Kranke. Sitzung vom 21 dec. 1895). Cfr. Neurolog. Centralbl., 1896, pag. 383.
4. BECHTEREW. *Die Thomsen'sche Krankheit und ihre Behandlung.* Therap. Woch. Wien. 1897, n. 21-22.
5. * BECHTEREW. *Myotonie eine Krankheitdes Stoffwechsels.* Neurolog. Centralbl., 1900, pag. 98, num. 3.
6. COHN. *Myotonia congenita.* Neurolog. Centralbl., 1905, n. 14, pag. 668.
7. CURSCHMANN. *Ueber partielle Miotonie unter dem Bilde einer Beschaftigunsneurose und Lahmung.* Berlin. Klin. Wochenschr., 11 sept. 1905.
8. DELEAGE. *Etudc clinique sur la maladie de Thomsen.* Thèse de Paris 1890. Passim.
9. * DUSE ed ASTOLFONI. *Di un caso di miotonia essenziale.* Rivista di Freniatria, 1900, vol. 26, fasc. 2° e 3°, pag. 420.
10. FERRARINI e PAOLI. *Glioma bilaterale del nucleo lentiforme e miotonia.* Annali di Nevrologia, maggio-giugno, 1903, pag. 294.
11. FRIIS. *Zur Kenntniss der Thomsen'schen Krankheit* (*Myotonia congenita*). Cfr. Neurolog. Centralbl., 1892, pag. 40.
21. GAUPP. *Eine Fall von partieller Myotonia congenita.* Cfr. Centralblatt, f. Nervenheilk. 22. N. F. 11, 1900, pag. 65.
13. * IOLLY. *Eine Fall von Thomsen'schen Krankheit.* Deutsche Med. Woch., 1889, n. 23.
14. * IOLLY. *Ueber das elektrische Verhalten der Nerven und Muskeln bei Thomsen'scher Krankheit* (XV Wanderversammlung der Sudwestdeutschen. Neurologen und Irrenharzte zu Baden-Baden). Cfr. Neurol. Centralblatt, 1890, p. 438 e Arch. de Neurol., 1891, pag. 138.
15. IÖTEYKO. *Etudes sur la contraction tonique du muscle strié et ses excitans.* Bull. de l'Acad. de méd. de Belgique. Séance du 31 Janvier 1903.
16. * KARPINSKY. *Ueber die Autointoxication bei Myotonie* (Wissenschaftliche Versammlung der Aerzte der St. Petersburger Klinik fur Nerven und Geistes Kranke. Sitzung vom 12 Mai 1899). Cfr. Neurol. Centralbl. 1899, pag. 565.
17. * KORNHOLD. *La maladie de Thomsen.* Thèse de Paris, 1897, pag. 70-71.
18. LANNOIS (de Lyon). *Myotonie avec atrophie musculaire.* Congrès Français des Méd. Alienistes et Neurologistes. Quatorzième séance tenue à Pau, du 1 au 7 août 1904. Cfr. Progrès Méd. 1904, n. 34, 2 août, pag. 122.
19. LEVI et BONIOT. *Un cas de myospasme clonique et tonique* (*myoclonotonie acquise*). Soc. de Neurol. de Paris. Séance du 11 mai 1905. Cfr. Revue Neurol. 30 mai 1905, pag. 557.
20. LÉVI. *La syndrome myotonique.* Semaine méd. 10 nov. 1905, n. 46, pag. 541.
21. LÉVI. *Maladie de Thomsen et sarcoplasma.* Revue Neurol. 15 août 1905.
22. LORTAT et THAON. *La maladie de Thomsen* (Travail du service de Mr. le prof. LANDOUZY). Revue Neurol. 30 juillet 1905, pag. 779.
23. * MINGAZZINI e PERUSINI. *La sindrome miotonica. Miotonia congenita, miotonia acquisita e stati affini.* Rivista di Patol. nervosa e mentale, 1904, vol. 1°, fasc. II, p. 153 e seg.
24. MODENA e SICCARDI. *Su di un caso di miotonia: considerazioni su la sindrome miotonica.* Rivista Sper. di Freniatria e Med. legale. XXXI, 2°, anno 5°, p. 178.
25. * MOLTSCHANOFF. *Ein Fall von Thomsen'scher Krankheit* (Gesellschaft der Neuropathologen und Irrenharzte zu Moskau-Sitzung vom, 10 nov. 1895). Cfr. Neurolog. Centralbl. 1896, p. 711.
26. NALBANDOFF. *Myotonie familiale* (*Maladie de Thomsen*) *compliquée de tabes.* Soc. de Neurol. et Psych. de Moscou, 22 Janvier 1899. Vratel 1899, p. 261. Cfr. Arch. de Neurol. 1899, p. 145.
27 * NIKONOFF. *Contribution a l'étude de la maladie de Thomsen.* Thèse de Paris 1897, p. 122, 123, 132.

(1) *NB.* Per quanto riguarda la miotonia in generale, io mi sono attenuto alla numerosa e completa bibliografia posta in fine alla memoria di Mingazzini e Perusini, e non ho tenuto conto che della letteratura successiva a questo lavoro; qui mi limito pertanto a riferire quest'ultima specialmente e quella più antica la quale riguarda in special modo il ricambio materiale.

I lavori più importanti sotto questo punto di vista portano l'*.

28. PELIZAEUS. *Demonstration eines falles von Thomsen'scher Krankheit* (Berliner Gesellschaft fur Psychiatrie und Nervenkrankeiten. Sitzung vom 11 Januar 1897). Cfr. Neurol. Centralbl. 1897, p. 139.
29. SCHEIBER. *Sur un cas de myotonie congénitale* (*Maladie de Thomsen*). Soc. Méd. de Budapest, séance du 12 novembre 1898. Cfr. Revue Neurol., 1899, p. 545 et Pester Med. Klin. Presse Méd. 1898, n. 52.
30. SEIFER *Ein Fall vom Myotonie* (Berliner Gesellschaft fur Psychiatrie und Nervenkrankeiten; Sitzung vom 9 Juli 1900) Cfr. Neurol. Centralbl. 1900, p. 735.
31 * WERSILOFF. *Ein Fall von Thomsen'scher Krankheit* (Gesellschaft der Neuropathologen und Psich. zu moskau. Sitzung vom, 24 Januar 1897 (Cfr. Neurol. Centralbl. 1897, p. 716).

b) *Chimica clinica* (1).

32. ALBERTONI e STEFANI. *Fisiologia umana.* Vallardi, *passim.*
33. * CHASSEVANT. *Précis de Chimie phisiologique.* Paris, 1905, *passim.*
34. GAULTIER. *Utilité de la réaction normale et pathologique des fèces.* Académie des Sciences, séance du 18 avril 1904. Progrès méd. 1904, 30 avril, n. 18, p. 288.
35. GAUTIER. *Leçons de chimie biologique.* Paris 1897, *passim.*
36. HORBAZEWSKY. *Beitrage zur Kenntniss der Bildung der Harnsaure u. der Xantin-basen* Sitz. der Wien Akad. d. W. Bd. C.; Abth. III 1891, p. 13.
37. LABBÉ et MARCHOISNE.*Formation et élimination de l'urée dans le régime alimentaire humain.* Arch. des Sciences, séance 20 juin 1904. Cfr. Progrès méd. n. 27, 2 juillet, 1904, p. 8.
38. * LETIENNE et MASSELIN. *Précis d'urologie clinique.* Paris 1904, *passim.*
29. LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* Milano 1901, vol. I, p. 869, 870.
40. * MAUREL. *Rapport de l'azote alimentaire à l'azote ureique avec ration d'entretien.* Soc. des Savantes. Soc. de Biol., séance 23 avril 1904. Cfr. Progrès méd. 7 mai 1904, n. 19, p. 310.

III.

REGIO ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA
diretto dal Prof. G. BACCELLI

Studî sulle modificazioni indotte da varie acque minerali antiuriche
sul ricambio materiale dell'uomo

per il dott. GIACOMO REM-PICCI
Professore di Chimica e Microscopia clinica nella R. Università di Roma.

(*Continuazione e fine, vedi fascicolo n. 7*).

Dalle nostre ricerche emergono anche delle considerazioni terapeutiche importanti. Nella somministrazione di varie acque minerali, quali la Fiuggi che mi si è mostrata la più attiva di tutte, la Evian, la San Pellegrino, la Vittel, noi abbiamo un mezzo per aumentare nell'organismo umano la eliminazione dell'azoto e soprattutto quella dell'acido urico. Per ambedue queste sostanze, ma specialmente per la seconda, è ragionevole ammettere che si tratti di uno stimolo alla espulsione di scorie accumulate o depositate nell'organismo. Quali vantaggi possa attendersi il medico da tale evenienza non fa mestieri che io insista. L'effetto così prezioso di queste acque si otterrebbe usandone delle quantità moderate, sostituendole alle comuni bevande, od ingerendone quantità di poco superiori.

Siccome tutto fa ritenere che gli effetti constatati sul ricambio cessino dopo un certo tempo, anche la cura di queste acque dovrebbe durare per un tempo relativamente breve, salvo a riprenderla dopo un certo intervallo.

Un'altra importante considerazione che scaturisce dalle mie esperienze si

(1) Per maggiori particolari sulla letteratura chimica si rinvia a p. 366.

è che le acque minerali in parola esplicano il loro effetto utile anche se bevute lontano dalla fonte, e conservano a lungo la loro attività sull'organismo. Su questo punto non mi è permesso conservare alcun dubbio. Poichè se le prime esperienze con la Fiuggi furono intraprese con acqua che mi veniva spedita in grandi damigiane direttamente dalla sorgente; per le seguenti si adoperò acqua che avevo mantenuto per parecchi mesi — nelle originali bottiglie ermeticamente chiuse — in laboratorio. Per le esperienze poi sulle altre acque mi valsi di bottiglie acquistate dai rivenditori, sicchè, almeno per le straniere, date le inevitabili lungaggini delle spedizioni, è da credere che non fossero di recentissima data. Del resto prima di incominciare gli esperimenti, le bottiglie stazionarono per qualche settimana in Laboratorio. Debbo qui richiamare l'attenzione sulla emissione di un calcolo avvenuto in un caso (VI) con l'uso della Fiuggi, durante la degenza ospitaliera.

Con ciò non voglio menomamente affermare che una cura eseguita alla fonte equivalga all'uso di un'acqua fatto in casa. Lasciando pur da parte la considerazione che l'acqua possa perdere alquanto della sua efficacia, troppi altri elementi favorevoli si aggiungono ad una cura sul luogo per poterla ritenere uguale ad una intrapresa a domicilio. Come pure sarebbe irrazionale pensare che la virtù terapeutica di una data acqua si conservasse indefinitamente.

In alcune acque minerali noi avremmo dunque un mezzo facile per intervenire in alcuni casi di alterata e pervertita nutrizione. Però in questo argomento, come in generale in terapia, bisogna guardarsi dal generalizzare.

Il Chiaïs a lungo e ripetutamente insiste che la cura di Evian va regolata in base all'esperienza e determinata individuo per individuo; poichè in taluni può sortire non solamente un effetto negativo, ma anche dannoso. I migliori effetti sono da aspettarsi laddove il perturbamento della nutrizione è determinato da lesioni funzionali, ancora redimibili, delle cellule; mentre sono negativi o del tutto effimeri quando i disturbi sono divenuti permanenti per alterazioni anatomiche degli organi.

Per mio conto non posso che sottoscrivere a questi concetti, rammentando che la esperienza clinica, che per talune acque è secolare, e le ricerche di Laboratorio possono suggerirci le indicazioni terapeutiche generiche per una cura minerale; la quale va applicata caso per caso, controllandone gli effetti.

Guardarsi dall'esagerarne le virtù terapeutiche, e dal prescriverne la cura in tutti i casi senza discernimento sarà la migliore maniera di raccomandare un'acqua minerale. Poichè solo un commerciante o un poeta potrebbe applicare ad un'acqua minerale il senso letterale di quei versi che si leggono alla sorgente dell'Acqua Acetosa di Roma:

Renibus et stomaco, spleni, jecorique modetur,
Mille malis prodest, ista salubris aqua.

Nota. — Per mancanza assoluta di spazio siamo stati costretti riassumere le tabelle (che si trovano per esteso negli estratti della memoria); riportando le cifre medie che si riferiscono ai diversi periodi di somministrazione delle varie acque. Riportiamo per esteso, come esempio, quella che si riferisce all'esperimento XII, come pure le tabelle delle esperienze che i colleghi eseguirono **su sè stessi a digiuno.**

Tavola riassuntiva di tutte le esperienze eseguite.

Numero d'ordine	Soggetti di esperimento	Data	Quantità urina 24 ore	Peso specifico	Materiali solidi	N totale	Acido urico totale	% dell' N totale che esce sotto forma di acido urico	NH 3	Azoto fecce	Quantità acqua bevuta cmc.
I	P... A..., di anni 40, del peso di kg. 72; convalescente per operazione di ernia	6-10 luglio 1905	1710	1017.6	57.6	9.0	..	..	..	..	1800 acqua com.
		11-15 luglio 1905	1750	1014.2	49.24	14.0	..	..	..	..	1800 acq. Fiuggi
II	M... D..., di anni 28, del peso di kg. 82; convalescente di reumatismo muscolare	4-9 agosto 1905	2183	1015.0	69.3	..	..	..	..	..	2000 acq. Fiuggi
		10-15 agosto 1905	1683	1013.0	45.3	..	..	..	..	..	2000 acq. Marcia
		16-21 agosto 1905	1916	1014.0	56.5	..	..	..	..	..	2000 acq. distill.
III	Stesso soggetto dell'osservazione preced.	5-10 settem. 1905	2100	1013.0	57.0	10.43	0.63	2.04	..	1.3	2000 acq. Marcia
		11-16 settem. 1905	2116	1011.0	49.0	16.6	1.05	2.13	..	1.15	2000 acq. Fiuggi
		17-22 settem. 1905	2233	1013.0	60.0	11.0	0.67	2.05	..	1.0	2000 acq. Marcia
		23-28 settem 1905	2183	1014.0	61.8	11.81	0.70	2.01	..	1.25	2000 acq. distill.
IV	V... S..., di anni 70, del peso di kg. 76; affetto di artritismo cronico; leggermente arteriosclerotico	5-10 settem. 1905	2016	1014.0	55.8	9.97	0.558	1.83	..	1.250	2000 acq. Marcia
		11-16 settem. 1905	2233	1029.0	54.2	15.2	0.98	2.18	..	1.055	2000 acq. Fiuggi
		17-22 settem. 1905	2116	1012.0	50.8	9.24	0.65	2.34	..	1.09	2000 acq. Marcia
		23-28 settem. 1905	2350	1011.0	51.6	11.54	0.66	1.92	..	1.2	2000 acq. distill.
V	P... M..., di anni 49, pastaio, del peso di kg. 69; affetto da lieve grado di enfisema	29 sett.-2 ott. 1905	2025	1012.0	48.0	15.17	0.855	1.88	..	..	2000 acq. Fiuggi
		3-6 ottobre 1905	1825	1013.0	49.0	11.20	0.662	2.00	..	..	2000 acq. Marcia

Numero d'ordine	Soggetti di esperimento	Data	Quantità urina 24 ore	Peso specifico	Materiali solidi	N totale	Acido urico totale	% dell' N totale che esce sotto forma di acido urico	NH 3	Azoto fecce	Quantità acqua bevuta cmc.
VI	C... S..., di anni 48, pastaio, del peso di kg. 72; affetto da nefralitiasi; ha emesso un calcolo nel luglio, un secondo ne emette durante l'osservazione; le urine contengono una lieve traccia di albumina senza sedimento notevole	2 5 ottobre 1905	4950	1005.0	54.4	10.97	1.34	4.09	..	..	3000 acq. Fiuggi
		6-9 ottobre 1905	4910	1007.0	68.74	11.43	1.30	3.79	..	..	3000 acq. Marcia
VII	C... G... B..., cuoco di anni 33, del peso di kg. 80, neurastenico	3-5 ottobre 1905	2033	1009.6	39.0	10.92	0.60	1.83	..	..	2000 acq. Marcia
		6-8 ottobre 1905	3283	1012.0	78.0	17.07	0.77	1.50	..	..	2000 acq Fiuggi
VIII	C... G..., di anni 47, donna di servizio, nubile, del peso di kg. 65; affetta da uricemia.	10-14 genn. 1906	1324	1014.5	38.04	8.824	0.684	2.56	0.478	1.62	1000 acq. Marcia
		15-19 genn. 1906	1341	1015.8	41.59	9.842	0.840	2.85	0.580	1.20	1000 acq Fiuggi
		20-24 genn. 1906	1517	1015.0	45.378	10.518	0.968	3.11	0.420	1.45	1000 acq. distillata
IX	Stesso soggetto dell'osservazione preced.	31 gen. 4 feb. 1906	1562	1014.2	44.0	10.046	0.574	1.96	0.522	1.30	1000 acq. Marcia
		5-9 febbr. 1906	1315	1016.0	41.2	10.16	0.526	1.71	0.286	1.08	1000 acq. Mangiatorella
		10-14 febbr. 1906	1269	1017.8	44.31	10.21	1.078	3.37	0.768	1.12	1000 acq. distill.

Numero d'ordine	Soggetti di esperimento	Data	Quantità urina 24 ore	Peso specifico	Materiali solidi	N totale	Acido urico totale	% dell' N totale che esce sotto forma di acido urico	NH 3	Azoto fecce	Quantità acqua bevuta cmc.
X	L... A..., di anni 66, operaio, del peso di kg. 85; leggermente arteriosclerotico senza manifestazioni viscerali	3-7 marzo 1906	1645	1015.0	46.99	12.725	0.866	2.23	0.9	1.50	1000 acq. Marcia
		8-12 marzo 1906	1600	1015.0	48.03	14.626	1.146	2.66	1.088	1.32	1000 acq. Fiuggi
		13-17 marzo 1906	1840	1017.4	62.65	15.422	1.018	2.24	1.48	1.10	1000 acq. S. Pellegrino
		18-21 marzo 1906	1759	1018.7	65.15	13.17	0.757	1.98	0.875	1.48	1000 acq. Marcia
XI	D... P... T..., di anni 52, donna di casa, del peso di kg. 58; affetta da emiplegia da pregressa emorragia cerebrale	6-9 aprile 1906	2297	1009.7	44.74	11.37	0.787	2.30	0.517	1.68	1000 acq. Marcia
		10-14 aprile 1906	2058	1010.0	40.42	11.625	1.246	3.58	0.408	1.25	1000 acq. Fiuggi
		18-22 aprile 1906	1986	1014.0	54.38	10.944	0.95	2.89	0.438	1.46	1000 acq. Evian
		25-27 aprile 1906	1727	1012.0	40.87	9.520	0.857	3.02	0.50	1.51	1000 acq. Marcia
XII	M... C..., di anni 17, donna di casa, del peso di kg. 55; affetta da morbo di Pott dorsale, senza sintomi di compressione	17-21 aprile 1906	1310	1015.6	40.70	4.858	0.458	3.14	0.49	2.35	1000 acq. Marcia
		22-26 aprile 1906	1604	1014.2	45.15	8.25	1.434	6.05	0.612	1.84	1000 acq. Fiuggi
		27-30 aprile 1906	1894	1013.6	51.56	8.352	1.132	4.31	0.954	1.90	1000 acq. Evian
		4-8 maggio 1906	1990	1012.4	49.28	6.386	0.742	3.938	0.922	1.95	1000 acq. Vittel
		9-13 maggio 1906	1599	1012.4	39.64	5.10	0.862	5.654	0.502	2.10	1000 acq. Marcia

TABELLA XVII. — Loffredo Fortunato, kg. 61; Renzetti Girolamo, kg. 71; Roll Luigi, kg. 66; studenti. Maggio 1906.

Ore	Acqua bevuta cmc.	Acqua Marcia			Acqua Fiuggi			Acqua distillata		
		Loffredo Quantità urina	Renzetti Quantità urina	Rolli Quantità urina	Loffredo Quantità urina	Renzetti Quantità urina	Rolli Quantità urina	Loffredo Quantità urina	Renzetti Quantità urina	Rolli Quantità urina
8.15	250	..	..	..	..	..	..	..	..	..
8.30	250	..	..	..	..	..	..	..	..	..
8.45	250	..	..	..	..	..	..	..	..	..
9.00	250	..	..	..	.,	..	..	..	..	..
9.15	..	..	..	..	..	150	..	..	..	..
9.30	..	..	..	..	80	..	190	..	..	..
9.45	..	165	160	45	105	280	170	45	150	175
10.00	..	195	170	170	115	..	170	80	250	205
10.15	..	195	..	180	..	280	..	150	200	250
10.30	..	..	240	..	115	..	280	140	..	..
10.45	..	250	..	190	130	100	..	120	180	250
11.00	..	200	240	..	230	..	100	100	..	180
11.15	..	..	160	170	75	70	80	..	..	..
11.30	..	140	..	140	..	50	..	60	90	160
11.45	..	..	..	120	35	..	..	..	..	85
12.00	..	100	100	30	35	25	50	55	15	45
Totale	**1000**	**1245**	**1070**	**1045**	**920**	**955**	**1040**	**750**	**885**	**1350**

I dati relativi alle analisi dei materiali che furono eseguite sulla quantità totale delle urine si trovano riuniti nella tabella XX.

TABELLA XVIII. — Stessi soggetti della tabella precedente.

Ore	Acqua bevuta	Acqua Marcia			Acqua Fiuggi			Acqua distillata		
		Loffredo	Renzetti	Rolli	Loffredo	Renzetti	Rolli	Loffredo	Renzetti	Rolli
	cmc.	Quantità urina	Quantità urina	Quantità urina	Quantità urina	Quantità urina	Quantità urina	Quantità urina	Quantità urina	Quantità urina
8.15	250	..	..	..	..	..	..	..	..	..
8.30	250	..	..	..	..	..	..	..	..	..
8.45	250	..	..	..	100	..	110	..	..	..
9.00	250	..	..	..	110	200	140	..	170	..
9.15	250	..	..	..	150	160	..	120	..	170
9.30	250	85	250	135	150	..	200	..	300	150
9.45	250	..	180	160	..	150	150	200	210	160
10.00	250	160	180	..	175	140	..	150	200	160
10.15	..	..	..	280	250	..	300	..	180	..
10.30	..	175	225	190	250	250	220	200	..	270
10.45	..	150	170	..	250	250	250	250	320	..
11.00	..	140	220	270	150	275	210	210	230	220
11.15	..	100	..	130	150	240	180	..	..	..
11.30	..	80	240	210	100	100	100	..	..	..
11.45	..	160	..	130	75	..	100	..	..	..
12.00	..	100	160	120	50	45	65	580	380	700
Totale	**2000**	**1150**	**1625**	**1625**	**1960**	**1810**	**2025**	**1710**	**1990**	**1830**

TABELLA XIX. — Stessi soggetti della tabella precedente.

Ore	Acqua bevuta	Acqua Fiuggi											
		Loffredo			Renzetti			Rolli			Loffredo		
		Quantità	Peso specifico	Materiali solidi	Quantità	Peso specifico	Materiali solidi	Quantità	Peso specifico	Materiali solidi	Quantità	Peso specifico	Materiali solidi
8.15 . .	250	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
8.30 . .	250	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
8.45 . .	250	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
8.55 . .	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
9.00 . .	250	..	..	..	..	..	..	210	1005	2.10	..	..	..
9.15 . .	250	75	1013	1.95	270	1007	3.78	..	..	..	..	..	..
9.20 . .	250	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
9.30 . .	250	100	1004	0.80	..	..	..	240	1006	2.88	..	..	..
9.45 . .	..	..	..	..	250	1004	2.00	..	..	..	100	1014	2.80
9.50 . .	500	..	..	..	..	..	..	220	1004	1.76	..	..	..
10.00 . .	..	250	1003	1.50	200	1004	1.60	..	..	..	..	..	..
10.5 . .	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	150	1006	0.90
10.15 . .	..	270	1003	1.62	..	..	..	250	1004	2.00	..	..	..
10.20 . .	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	150	1005	1.50
10.30 . .	..	..	..	..	250	1003	1.50	..	..	..	..	..	..
10.45 . .	..	300	1004	2.40	..	..	..	250	1002	1.00	200	1004	1.60
10.50 . .	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
10.55 . .	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
11.00 . .	..	..	..	..	220	1001	0.44	230	1002	0.92	150	1004	1.20
11.10 . .	..	220	1003	1.32	..	..	..	..	..	..	..	..	..
11.15 . .	..	..	..	..	160	1001	0.32	..	..	..	150	1004	1.20
11.20 . .	..	..	..	..	..	..	..	190	1001	0.38	..	..	..
11.30 . .	..	230	1001	0.46	100	1002	0.40	..	..	..	175	1004	1.38
11.35 . .	..	..	..	..	..	..	..	150	1003	0.90	..	..	..
11.40 . .	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
11.45 . .	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
11.50 . .	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
12.00 . .	..	250	1002	1.00	130	1003	0.78	270	1003	1.62	180	1003	.08
12.15 . .	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
12.30 . .	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	350	1004	2.80

Acqua Marcia						Acqua distillata								
Renzetti			Rolli			Loffredo			Renzetti			Rolli		
Quantità	Peso specifico	Materiali solidi	Quantità	Peso specifico	Materiali solidi	Quantità	Peso specifico	Materiali solidi	Quantità	Peso specifico	Materiali solidi	Quantità	Peso specifico	Materiali solidi
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	230	1006	2.76
..	..	..	..	..	..	110	1016	3.52	..	..	..	..	..	..
..	..	..	..	..	..	..	..	..	160	1014	4.48	175	1006	2.10
..	..	..	230	1006	2.76	..	..	..	..	..	..	..	..	..
190	1010	3.80	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	..	..	240	1003	1.44	180	1013	4.68	..	..	..	200	1003	1.20
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
210	1005	2.10	..	..	..	..	..	..	250	1006	3.00	..	..	..
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
160	1003	0.96	160	1003	0.96	250	1005	2.50	..	..	..	195	1003	1.17
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
270	1005	2.70	200	1004	1.60	..	..	..	260	1003	1.56	210	1003	1.26
..	..	..	..	..	..	300	1003	1.80	300	1003	1.80	..	..	..
170	1003	1.02	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	..	..	250	1002	1.00	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	..	..	..	..	..	..	..	..	140	1003	0.84	215	1001	0.43
..	..	..	200	1002	0.80	..	..	..	..	..	..	..	..	..
200	1003	1.20	..	..	..	280	1002	1.12	..	..	..	200	1001	0.40
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	..	..	200	1004	1.60	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
160	1005	1.60	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	..	..	..	..	..	250	1002	1.00	150	1002	0.60	250	1002	1.00
..	..	..	170	1004	1.36	..	..	..	..	..	..	..	..	..
150	1005	1.50	..	..	..	210	1002	0.84	250	1002	1.00	150	1003	0.90
85	1005	0.85	180	1004	1.44	..	..	..	130	1002	0.52	115	1003	0.69
80	1005	0.80	200	1004	1.60	..	..	..	..	..	..	100	1003	0.60

TABELLA XX. — Riassunto dei 3 precedenti esperimenti.

	Rolli Luigi						Renzetti Gerolamo						Loffredo Fortunato					
	Quantità	Peso specifico	Materiali solidi	N totale	Acido urico	Nh^3	Quantità	Peso specifico	Materiali solidi	N totale	Acido urico	Nh^3	Quantità	Peso specifico	Materiali solidi	N totale	Acido urico	Nh^3
1 litro di acqua Marcia . . .	1045	1009	18.81	1.83	0.30	0.1	1070	1005	10.70	1.35	0.47	0.1	1245	1007	17.43	1.83	0.42	0.05
1 litro di acqua Fiuggi . . .	1040	1002	4.16	2.18	0.40	0.1	950	1002	3.80	1.99	0.49	0.1	920	1004	7.36	2.06	0.43	0.1
1 litro di acqua distillata . .	1350	1006	16.20	1.80	0.32	0.08	885	1009	15.93	1.80	0.43	0.1	750	1007	10.50	2.36	0.30	0.08
2 litri di acqua Marcia . . .	1625	1006	19.50	2.27	0.47	0.27	1625	1004	13.00	2.00	0.58	0.34	1150	1007	16.10	2.01	0.39	0.18
2 litri di acqua Fiuggi . . .	2025	1002	8.10	2.72	0.73	0.31	1810	1002	7.24	2.40	0.72	0.37	1960	1003	11.76	3.27	0.74	0.20
2 litri di acqua distillata . .	1830	1003	10.98	1.80	0.64	0.17	1990	1002	7.96	2.22	0.73	0.32	1710	1003	10.26	2.15	0.65	0.16
2 litri di acqua Fiuggi . . .	2010	1003	12.06	2.95	0.50	0.36	1580	1004	12.64	3.31	0.67	0.33	1695	1003	10.17	3.09	0.65	0.22
2 litri di acqua Marcia . . .	2030	1004	16.24	1.85	0.38	0.34	1670	1005	16.70	2.00	0.56	0.22	1605	1004	12.84	2.02	0.51	0.20
2 litri di acqua distillata . .	2040	1003	12.24	2.85	0.45	0.34	1640	1003	9.84	3.00	0.70	0.22	1580	1004	12.64	2.77	0.63	0.20

LETTERATURA.

CHIAIS F. *Les effets et les états de la matière de l'eau d'Evian-les-Bains (Source Cachat)*. Paris, Baillière, 1905.

Id. *Le traitement avec l'eau d'Evian-les-Bains. Ses effets physiques, chimiques, physiologiques et thérapeutiques.* Paris, Baillière, 1906.

COLOMBO CARLO. *Intorno al meccanismo di azione delle acque oligometalliche, e segnatamente dell'acqua Fiuggi, nella diatesi urica.* Archivio di Farmacologia sperimentale e scienze affini. Vol. V, 1906, fasc. I-II.

GALLAND-GLEIZE. *Étude sur les eaux minérales de Vittel.* Saint-Dizier Godard, 1903.

GILARDONI ARTURO. *Le acque termali di San Pellegrino. Esperienze sul ricambio materiale.* Atti del Congresso di idrologia e di climatologia tenutosi in Milano nell'aprile 1902.

— *L'acqua Mangiatorella-Stilo* (provincia di Reggio Calabria). *Analisi chimica, batteriologica, esperienze fisiologiche, relazioni mediche, documenti.* Aprile-dicembre 1904. Napoli, Società editrice meridionale, 1905.

LEVA. *Ueber die Einwirkung des Tarasper-Wassers* (*Luciusquelle*) *auf den Stoffwechsel.* Berliner klin. Wochenschrift, 1894, n. 11-12.

LO MONACO DOMENICO. *Gli effetti delle acque alcaline sul consumo azotato e sulla formazione dell'acido urico. Ricerche sperimentali con l'acqua di Sangemini.* Policlinico, sezione medica, 1896.

LUDWIG V. *Ueber den Einfluss des Karlsbader Wassers auf den Stoffwechsel.* Centralblatt. für innere Medicin. 1896, n. 45 e segg.

MARINO-ZUCO. *Cenni sull'analisi chimica di Fiuggi*, Roma, 1890.

MAURO, NASINI e PICCINI. *Analisi chimica delle acque potabili della città di Roma.* Roma, Bencini, 1884.

MINKOWSKI O. *Die Gicht* (in Specielle Pathologie u. Therapie del Nothnagel). Wien, Hölder, 1903.

NASINI R. e LEVI G. M. *Studî chimico-fisici sull'acqua di Fiuggi* (in *Nuovi Studî sull'acqua di Fiuggi.* — Roma, 1907. Bertero).

REM-PICCI GIACOMO. *Ricerche sull'azione dell'acqua Fiuggi sul ricambio materiale con osservazioni cliniche rilevate alla stazione idrologica dal prof. Alessio Nazari.* Comunicazione preventiva. Congrès international d'Hydrologie, etc. Venise, 1905. Venise, Pellizzato, 1906, pag. 269.

STATUTI ing. cav. A. *Sull'acqua antilitiaca denominata di Fiuggi. Ulteriori notizie, rilievi e documenti storici.* Memorie della pontificia Accademia dei nuovi Lincei. Volume XIII, 1897, pag. 1.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(47)

Anno XIV. Roma, settembre 1907 Vol. XIV-M. (fasc. 9.)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Guido Baccelli

Il segno angolo-scapolare del Baccelli nei processi morbosi latenti del polmone, con particolare riguardo ai processi specifici tubercolari.

Nota di semeiologia clinica

del prof. CARLO ALBERTO CRISPOLTI, assistente nell' Istituto.

« Quod libet vel minutissimum additamentum ad explendam medicam artem adhuc plura desiderantem, poterit conferre. »

HILDEBRAND. — *Praxis medica.*

Se la diagnosi delle affezioni in genere dell' apparecchio respiratorio non infrequentemente presenta serie difficoltà, quella in specie dei processi specifici tubercolari del polmone, talune volte anche per un medico provetto può offrire difficoltà non sempre facili a superare.

Si comprende quindi l' importanza che deve darsi a tutti quei mezzi di semeiologia clinica i quali, tanto se considerati insieme ad altri, come, e tanto più se considerati separatamente, in certe speciali condizioni morbose degli organi respiratorî, acquistano valore per la diagnosi.

Ed allora sembrerà giustificata la pubblicazione di questa mia breve nota di semeiologia clinica, con la quale pur non avendo la pretesa di dire cosa nuova, desidero unicamente rendere di pubblica cognizione un segno semeiotico, che si basa sul modo di comportarsi del movimento dell' angolo superiore-

interno di ciascuna scapola durante le escursioni respiratorie negli individui affetti da processi morbosi latenti del polmone, ed in particolare modo da lesioni specifiche tubercolari, e che in omaggio al sommo clinico di Roma che per il primo lo ha messo in evidenza, dimostrandone con innumerevoli osservazioni cliniche la importanza diagnostica, deve essere chiamato: *segno angolo-scapolare del Baccelli.*

***

In che consiste il *segno angolo-scapolare del Baccelli?*

Fino dai primissimi tempi del suo insegnamento clinico, il Baccelli aveva richiamato l'attenzione sopra il fatto che negli individui affetti da processi morbosi latenti del polmone, e singolarmente nelle forme di tubercolosi apicale, nei casi nei quali la lesione è unilaterale, ovvero in quelli nei quali pur essendo bilaterale predomina da un lato, se si fa tenere agl'infermi una posizione conveniente e si esaminano dal tergo, durante le escursioni respiratorie, si nota una differenza sempre manifesta ed in taluni casi veramente singolare, nel movimento degli angoli superiore-interno delle omoplate; nel senso che l'angolo, dal lato del processo specifico tubercolare del polmone, o dal lato in cui predomina l'alterazione anatomica dell'organo, non solo si muove meno dell'omonimo dell'altro lato, ma confrontando tra di loro le escursioni dei due angoli superiore-interno delle scapole, si nota che quello dal lato malato o prevalentemente malato, si porta ad una altezza inferiore a quella del lato sano.

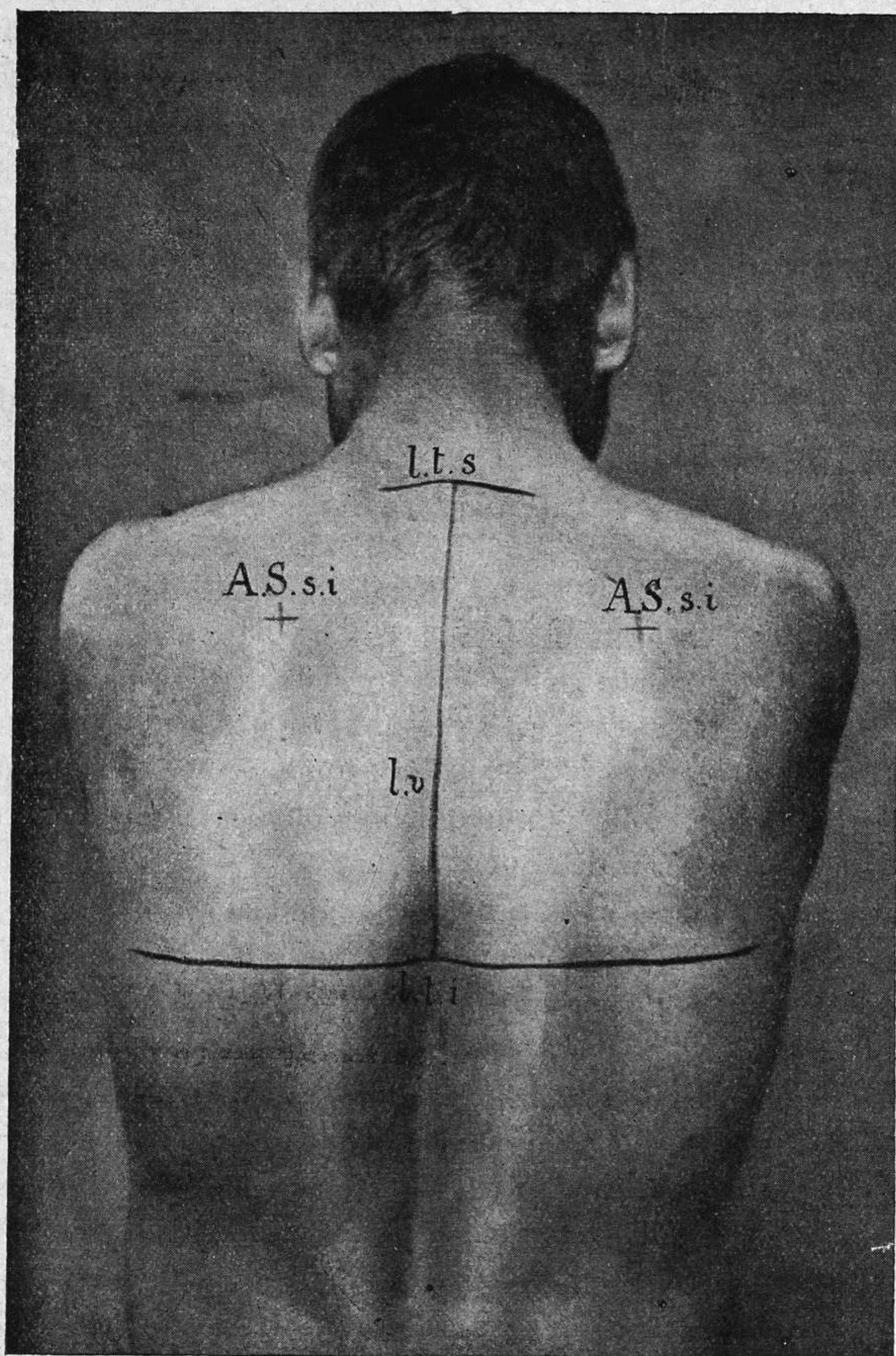
Il Baccelli aveva anche osservato che questo singolare modo di comportarsi del movimento degli angoli superiore-interno delle scapole, durante gli atti della respirazione, evidente in tutte le forme di tubercolosi polmonare, si verifica anche in quelle forme inizialissime nelle quali possono eziandio mancare od essere per lo meno incerti i segni obiettivi clinici, palpatorî, plessimetrici ed acustici della malattia; come pure nei così detti candidati alla tubercolosi, nei quali ad un certo momento della osservazione, possono far difetto i segni obiettivi del terribile morbo ed essere anche poco evidenti i fenomeni subiettivi

Questo mezzo d'indagine semeiotica, benchè molte volte ricordato dal Baccelli nelle sue lezioni cliniche, non si trova tuttavia riferito in nessuno anche dei più comuni trattati di patologia e semeiologia.

Da ciò la ragione, per cui il segno angolo-scapolare del Baccelli non è mai entrato nel dominio del pubblico medico.

***

Vediamo di studiare più da vicino il fenomeno, di descriverlo quanto più esattamente è possibile, e di fissare le speciali norme che si debbono seguire per bene metterlo in evidenza durante l'esame obiettivo degli infermi.

Se noi prendiamo ad esaminare un individuo sano e normale, che non abbia quindi alcun processo morboso a carico dell'apparecchio respiratorio, e lo invitiamo a stare seduto sul letto di osservazione, con il capo leggermente flesso in avanti, le braccia addotte, le avambraccia conserte, in modo che

venga rilasciata quanto più è possibile la musculatura delle spalle, mentre l'occhio osservatore si pone a tergo dell'individuo; nell'istante in cui questi compie escursioni respiratorie di media ampiezza, noi osserviamo che le due metà toraciche si espandono simmetricamente e che gli angoli superiore-interno delle scapole, tanto il destro che il sinistro, si muovono sincronamente e si portano ad una stessa altezza, sollevandosi appunto ad un eguale livello.

Questo livello sarà tanto più alto, quanto più profonde ed ampie saranno le escursioni respiratorie.

Per meglio apprezzare il fenomeno, si può anche tirare una linea orizzontale trasversa che partendo dalla apofisi spinosa della 5ª o 6ª vertebra dorsale, si porti nella regione ascellare da un lato e dall'altro.

Si tracciano poi con *due segni a croce*, i punti corrispondenti tanto a destra che a sinistra all'*angolo superiore-interno delle omoplate* (Vedi figura).

Si innalza poscia, lungo la *linea mediana spinale posteriore*, una linea *verticale* che intersecando ad angolo retto la precedente, raggiunga l'apofisi spinosa della 7ª vertebra cervicale. In questo punto si tira una linea orizzontale trasversa parallela a quella tirata precedentemente, che potremo chiamare *linea trasversale superiore*, in modo però che non superi in larghezza i 5 o 6 centimetri.

Avremo così *i due punti di repere principali*, rappresentati dai segni a croce, *punti angolo-scapolari*: A. S. s. i. (Vedi figura).

Le due *linee trasversali superiore*: l. t. s. ed *inferiore*: l. t. i., con la *linea verticale mediana spinale posteriore* l. v., che le interseca ad angolo retto, rappresenteranno per l'occhio osservatore altrettanti *punti fissi di repere* che faranno meglio apprezzare il modo di comportarsi dello spostamento dell'angolo superiore-interno della scapola dell'un lato e dell'altro (*movimento angolo-scapolare*).

Intanto facciamo osservare che con la denominazione « *movimento angolare delle scapole* o *angolo-scapolare* », intendiamo alludere sempre al movimento dell'angolo superiore-interno delle omoplate.

In sì fatta guisa, ci sarà dato apprezzare più agevolmente il movimento delle omoplate e la maniera di comportarsi del sollevamento dei due angoli scapolari di cui ragioniamo, nonchè le eventuali differenze, facendo il confronto tra il movimento dell'angolo scapolare di un lato e quello dell'altro lato e considerando il relativo livello cui si innalzano durante le escursioni respiratorie.

Ci piace far osservare che il fenomeno del movimento angolo-scapolare, si può studiare anche facendo tenere all'infermo che sta seduto sul letto di osservazione le braccia addotte, con le avambraccia estese, le mani in pronazione e leggermente incrociate; ovvero facendo tenere gli arti superiori estesi ed innalzati ai lati del capo; ed infine facendo tenere le mani dietro l'occipite, mentre le braccia sono leggermente addotte e le avambraccia in semiflessione.

Però la posizione da preferirsi, secondo noi, è quella descritta per la prima nella quale il paziente tiene le braccia conserte sul petto (Vedi figura).

E' sempre consigliabile, far sì che l'individuo da esaminare tenga la muscolatura di ambo le spalle rilasciata.

Il fenomeno seguendo tale cautela si apprezza infatti assai meglio.

***

Si comprende come il *fenomeno* del *movimento angolo-scapolare* (intendiamo alludere, per ora, alla ricerca eseguita in individui normali) vada soggetto a *variazioni individuali* non solo, ma nello stesso individuo possa e debba subire cambiamenti a *seconda* della *ampiezza* delle *escursioni respiratorie*.

Così nelle escursioni respiratorie di media ampiezza, il fenomeno sarà meno evidente che non in quelle di ampiezza maggiore.

Circa le *variazioni individuali*, possiamo dire che il fenomeno per riguardo al *sesso* si apprezza meglio nella donna che nell'uomo.

Ciò, dato il tipo di respirazione costale superiore nella donna, a differenza dell'uomo in cui il tipo di respirazione è costale inferiore o meglio misto, cioè costo-addominale, con prevalenza del movimento della parete addominale.

Per rapporto all'*età*, il fenomeno si apprezza assai meglio nei bambini e nei giovani, che negli adulti, in questi più che nei vecchi.

Ciò, in rapporto con la elasticità delle costole e della gabbia toracica in genere, che nei bambini e nei giovani è maggiore che negli adulti ed in questi ultimi maggiore che nei vecchi.

***

Esistono evidentemente anche variazioni legate alla *costituzione individuale fisiologica*, ed a speciali *condizioni patologiche*.

Così il fenomeno è meno appariscente negli individui nei quali esiste pinguedine; negli individui pletorici; negli individui con abito apoplettico; in quelli nei quali, per le speciali occupazioni professionali, si ha un abnorme sviluppo della muscolatura delle spalle; negli individui in genere in cui le masse muscolari ed il pannicolo adiposo sono molto sviluppate ecc.

Mentre è più appariscente negli individui nei quali si verificano condizioni opposte; così in quelli meno nutriti; in quelli con apparente o reale gracilità; in coloro che hanno il torace di forma allungata, con gli spazi intercostali piuttosto ampi e visibili, ecc.

Oltre le variazioni individuali fisiologiche testè descritte, conviene tenere conto delle *variazioni patologiche* tra le quali, per ora, non intendiamo comprendere le affezioni specifiche tubercolari del polmone.

Così il fenomeno del movimento angolare delle omoplate sarà meno evidente negli individui nei quali la elasticità della gabbia toracica, prescindendo dalla età, è diminuita; negli individui nei quali si verifica una ossificazione precoce delle cartillagini costali, così nei toraci rachitici; negli individui affetti da enfisema pulmonare: negli individui nei quali esistono od hanno esistito precedenti affezioni pleuriche, che hanno determinato da un sol lato o da ambo i lati, aderenze parziali più o meno estese, o totali dei foglietti

pleurici ecc.; negli individui che soffrono od hanno precedentemente sofferto malattie dell'apparecchio respiratorio, le quali hanno condotto ad una diminuzione più o meno rilevante della elasticità e della capacità pulmonare ecc.; negli individui in genere nei quali esistono od hanno esistito processi morbosi latenti del polmone ; negli individui nei quali la muscolatura della spalla di un lato o di ambo i lati è meno sviluppata od è anche atrofica (così nelle ipotrofie ed atrofie dei muscoli della regione sopra e sotto spinosa, ecc.); infine in quegli individui nei quali per condizioni morbose diverse intra- od extra-toraciche, si verifica una diminuzione da un lato od anche da ambo i lati della ampiezza delle escursioni respiratorie.

Si comprende agevolmente come nelle varie contingenze morbose di cui abbiamo testè parlato il movimento angolare delle scapole subirà, da un lato o da ambo i lati, tutte quelle singolari modificazioni semeiotiche che caratterizzano il segno angolo-scapolare del Baccelli, a seconda che il processo morboso cui è subordinata la genesi del fenomeno sarà limitato ad un solo polmone, ovvero interesserà ambo i polmoni.

***

Dopo aver descritto il fenomeno del movimento angolare delle omoplate negli individui sani e quindi in condizioni fisiologiche, ed accennato alle molteplici variazioni in rapporto con il sesso, con l'età, ed avere anche passato in rivista le più comuni variazioni cui il fenomeno va soggetto a seconda delle diverse condizioni fisiologiche e patologiche individuali, queste ultime dipendenti tanto da affezioni organiche intra-toraciche, come da quelle extra-toraciche, veniamo a studiare da vicino il fenomeno *nelle affezioni specifiche tubercolari del polmone.*

La posizione che si deve far tenere agli infermi, onde meglio apprezzare il movimento angolare delle omoplate e mettere così in rilievo il *segno angolo-scapolare del Baccelli,* si deve scegliere tra quelle posizioni testè descritte parlando della ricerca del fenomeno negli individui normali.

Si tenga perciò sempre conto di tutte le diverse norme già stabilite.

Ricercando il fenomeno secondo tali norme, quando vedremo il movimento angolare delle scapole diverso da un lato, avremo una indicazione esattissima di funzionalità menomata.

Orbene, negli individui affetti da processo specifico tubercolare unilaterale del polmone, si vedrà che nelle escursioni respiratorie anche di media ampiezza, l'angolo superiore-interno della omoplata dal lato ammalato, si sposta meno e si solleva ad un livello inferiore che l'omonimo dell'altro lato.

Se ad esempio il fenomeno si apprezza a sinistra, diremo che il *segno angolo-scapolare del Baccelli è positivo a sinistra.*

Il fenomeno è tutt' altro che tardivo, come il Baccelli ha dimostrato, e lo si apprezza assai bene anche nelle *forme iniziali di tubercolosi polmonare.*

Si sa infatti che il processo specifico si inizia generalmente dagli apici del polmone.

Il segno angolo-scapolare del Baccelli, come il grande clinico di Roma ha tante volte osservato, si apprezza anche con una certa frequenza in quegli individui nei quali esiste il così detto abito tubercolare, in cui possono per un certo periodo di tempo fare difetto, o per lo meno essere incerti o incostanti, i segni obiettivi palpatorî, plessimetrici ed acustici della terribile malattia.

Nei casi nei quali il processo specifico interessa ambo i polmoni, il fenomeno è più evidente dal lato che è più malato; nel senso cioè che l'angolo superiore-interno della omoplata dal lato del polmone più gravemente e più intensamente colpito, durante le escursioni respiratorie si porta ad un livello leggermente più basso dell'angolo omonimo dell'altro lato.

Naturalmente, il segno angolo-scapolare del Baccelli che abbiamo detto esistere tanto nelle affezioni specifiche tubercolari apicali del polmone, come nelle forme non limitate esclusivamente agli apici ma più o meno diffuse, acquista la massima importanza fino ad assurgere al grado di vero criterio patognomonico semeiologico clinico, in certe forme iniziali in cui il giudizio diagnostico può essere dubbio, o perchè i fenomeni obiettivi sono poco o nulla evidenti, o perchè incerti e magari incostanti, o perchè il complesso quadro sintomatico può farci discostare dall' esatto giudizio e richiamare la nostra attenzione sopra un processo morboso di ben altra natura.

*
* *

Mi sia permesso perciò ricordare brevemente tra gli altri un caso clinico occorsomi nella pratica privata, nel quale l' apprezzamento esatto del *segno angolo-scapolare del Baccelli* ci permise di risolvere il problema diagnostico, che a tutta prima sembrava insormontabile.

L'osservazione si riferisce ad una signorina ventenne, la quale da circa due mesi avea cominciato ad accusare un malessere indefinibile, senso di stanchezza ad ogni più piccolo affaticamento, disappetenza, ripugnanza per alcuni cibi; nel contempo si era andato sviluppando un certo grado di dimagramento e di anemia.

Fin dai primi giorni di questo stato anormale, fu notato un rialzo lieve della curva termica nelle ore della sera, la temperatura non raggiungendo però mai un valore superiore ai 37°.5.

Dopo una ventina di giorni dall' inizio dei fatti surriferiti, la febbre divenne continua, con remissioni mattutine; la temperatura massima non oltrepassò durante questo tempo i 38°.

Insieme comparvero i seguenti fatti degni di nota; sudore profuso durante la notte, più intenso al torace, meno spiccato nel corso della giornata;

lingua mediocremente impatinata; lievi algie alle grandi articolazioni ed alle masse muscolari, specialmente ai polpacci; ventre un po' più tumido del solito, però trattabile ed indolente alla palpazione; lieve ma bene apprezzabile tumore di milza.

Persistevano intanto tutti quei fenomeni generali con i quali erasi iniziata la sindrome clinica, tra cui spiccava lo stato anemico, un lento ma progressivo dimagramento, ed un facile senso di stanchezza nei più piccoli affaticamenti.

Nelle prime ore del mattino, però non costantemente, la paziente aveva qualche colpo di tosse senza espettorazione.

In famiglia non esisteva alcuna eredità tubercolare. La giovinetta era stata sempre sana, nè aveva mai avuto veruna malattia di carattere.

Di fronte a tale quadro, si era pensato da altri ad una forma di febbre sudorale e precisamente ad una febbre melitense; tanto più che la famiglia della giovinetta, per qualche tempo aveva dimorato in luoghi ove la infezione melitense è endemica.

Ebbi l'opportunità di visitare l'inferma, verso il 45° giorno da che era stato avvertito l'inizio dei fenomeni generali surricordati.

* * *

Possiamo così riassumere i *fenomeni obiettivi* da noi messi in rilievo.

Giovinetta di costituzione robusta. Sviluppo scheletrico regolare.

Masse muscolari bene sviluppate: pannicolo adiposo discretamente conservato.

Colorito mediocremente pallido della cute; più spiccato il pallore delle mucose visibili.

La cute è ricoperta da sudore, segnatamente quella del torace.

Nulla si rileva a carico dell'apparecchio ghiandolare linfatico.

Polso regolare, ritmico, abbastanza valido, un po' frequente: P. 80-90 a m'. R. 18-20 a m'. Temperatura ascellare 37.8°.

Nulla a carico del capo e del collo.

Torace bene conformato; sono appena appariscenti le fosse sopra e sottoclavicolari; angolo del Louis poco visibile; angolo epigastrico quasi retto.

Le scapole sono bene aderenti alla parete toracica e si trovano ad una stessa altezza.

Alla *ispezione del torace*, i seguenti fatti degni di nota:

Tipo di respirazione costale superiore; le due metà toraciche si espandono simmetricamente nelle escursioni respiratorie; però esaminando la inferma dal tergo, mentre seduta sul letto tiene il capo leggermente flesso in avanti, le braccia addotte, le avambraccia conserte, nell'atto che compie escursioni respiratorie di media ampiezza, si nota che l'angolo superiore-interno della omoplata di destra si muove un po' meno dell'omonimo dell'altro lato, e si innalza ad un livello che è visibilmente più basso di quello raggiunto dall'angolo superiore-interno della scapola di sinistra.

La ricerca del *segno angolo-scapolare del Baccelli positiva a destra*, riesce più dimostrativa quando si invita la inferma a compiere escursioni respiratorie più ampie e profonde.

Alla palpazione tanto a destra che a sinistra, nessuna differenza anormale nella percezione del fremito vocale tattile.

Non si provoca alcun dolore anche con la pressione esercitata sulle varie regioni toraciche.

Alla percussione per tutto l'ambito pulmonare, si ottiene suono chiaro; nè si riesce a mettere in rilievo la più piccola differenza con la percussione comparativa praticata nei varî segmenti del torace.

Alla ascoltazione, ovunque respiro vescicolare normale: anche dopo avere fatto tossire ripetute volte l'inferma, non si apprezza alcun fenomeno o rumore anormale, bronchiale o broncheolare.

Nulla a carico del cuore e dei vasi.

All'esame dell'addome, tranne un modico tumore di milza niente altro di notevole.

Esame delle urine, negativo.

Widal e diazo-reazione, negative.

***

L'esame obiettivo adunque praticato nella inferma, non ci aveva fatto rilevare che una frequenza del polso un po' superiore alla normale, una lieve temperatura febbrile, il *segno angolo-scapolare del Baccelli positivo a destra,* ed un modico tumore di milza.

Di più avevamo la storia di sudori profusi, più intensi nel corso della notte e di una febbre dapprima serotina e poscia continua con remissioni mattutine: fatti questi che datavano per lo meno da oltre un mese e mezzo.

La presenza del segno angolo-scapolare del Baccelli sul destro lato era indice sicuro di menomata funzionalità dell'apice del polmone di destra.

Si affacciava quindi logicamente l'ipotesi di un processo morboso latente apicale a destra.

Ed allora, tenuto conto del singolare andamento della sindrome clinica, pur non esistendo alcuna eredità tubercolare in famiglia e benchè facessero eziandio difetto i segni clinici obiettivi, palpatorî, plessimetrici ed acustici di una bronco-alveolite specifica incipiente del polmone, pensai se potesse essere in qualche modo, per lo meno giustificato il *dubbio di un processo specifico tubercolare iniziale all'apice del polmone destro.*

Questo mio sospetto trovava infatti per me un certo riscontro, sia nello stato generale della inferma che andava lentamente deperendo, come nella comparsa di uno stato anemico che si era fatto poi progressivo, e nella presenza di sudori notturni abbondanti, meno intensi nelle ore del giorno.

Il lieve tumore di milza che sappiamo potersi riscontrare in tutti i processi infettivi, poteva nel caso nostro spiegarsi con un processo specifico tubercolare che si fosse andato svolgendo a carico del polmone destro.

Anche il decorso della temperatura (lieve febbre continua remittente, con remissioni mattutine) si addiceva molto al quadro clinico di lesione specifica tubercolare del polmone, da noi fino a quel momento solo sospettata.

Pensai così di non sottoporre, per il momento, la giovinetta ad alcun reregime terapeutico, per non modificare punto il decorso della malattia.

Consigliai solo una conveniente dieta corroborante.

La ricerca dei bacilli tubercolari negli sputi, riuscì negativa per tre volte alla distanza di varî giorni.

Dopo 15 giorni circa, rividi l'inferma nelle ore del mattino.

I fenomeni generali, i fatti subiettivi ed obbiettivi non avevano subìto notevole cangiamento: però dopo aver fatto tossire ripetute volte la giovinetta, riuscimmo a percepire la presenza di *qualche finissimo rantolo risonante a piccole bolle, inspiratorio, in corrispondenza della regione sopra spinosa destra.*

Il segno angolo-scapolare del Baccelli, positivo a destra, era molto evidente.

Nessun altro fenomeno, nè palpatorio, nè plessimetrico, nè acustico.

Ripetemmo la ricerca dei bacilli di Koch negli sputi, avendo sempre cura di esaminare gli escreati emessi nelle prime ore del mattino, con risultato negativo.

Di lì a qualche giorno per la 5ª volta fu ripetuta la indagine; l'esame accuratissimo di varî preparati microscopici, ci fece scorgere la *presenza dei tipici bacilli della tubercolosi, con un reperto però scarsissimo.*

Il nostro dubbio, cedeva così il posto ad una diagnosi certa di iniziale processo specifico tubercolare all'apice destro del polmone.

Fatto cotesto che noi avevamo già da varî giorni sospettato se non unicamente, di certo precipuamente per la presenza del segno angolo-scapolare del Baccelli a destra, quando tutti gli altri fenomeni obiettivi della malattia in parola facevano ancora difetto, o per lo meno non si riusciva ad apprezzarli con i comuni mezzi di indagine semeiologica; mentre tutto il quadro clinico avrebbe potuto facilmente richiamare la nostra attenzione su di un processo morboso di ben altra natura ed altrove localizzato.

Ricorderemo per semplice curiosità che la giovinetta assoggettata subito ad una intensa e conveniente cura dietetico-terapeutica, per nostro consiglio, si condusse in una stazione climatica ove tuttora continua a soggiornare.

Orbene, è appena trascorso qualche mese da che la vedemmo l'ultima volta, che ella ci scrive di godere la migliore salute; di non soffrire più febbri serotine e sudori notturni, di avere riacquistato il suo colorito roseo, di avere appetito vivace, le funzioni gastro-intestinali normalissime, e di avere aumentato nello spazio di appena 3 mesi di circa 7 chilogrammi nel peso totale del corpo.

***

Abbiamo voluto riferire in breve questa osservazione, poichè ci sembrò di un certo interesse.

Dallo studio del nostro caso, appare infatti chiara la importanza che il segno angolo-scapolare del Baccelli può acquistare in certe speciali circostanze, per la diagnosi di processi iniziali specifici tubercolari del polmone, specialmente in quegli infermi nei quali, come nel nostro, possono per un certo periodo della malattia far difetto i segni clinici obiettivi caratteristici del terribile morbo.

La nostra osservazione, dimostra inoltre l'interesse che il segno angolo-scapolare del Baccelli ha in certi casi, non solo per poter giungere all'esatto giudizio diagnostico, ma anche per riguardo all'andamento della malattia ed al relativo giudizio prognostico.

Una forma specifica tubercolare del polmone diagnosticata in tempo e magari precocemente, può infatti con molta probabilità, in modo speciale quando si è in grado di intervenire energicamente e subito, risparmiare la esistenza di giovani vite e riuscire quindi del massimo utile per la società; giacchè si potrà solo in tale modo riparare in tempo ai danni inevitabili che ne conseguono, quando la profilassi della tubercolosi polmonare nelle forme ignorate non può essere eseguita.

Da ciò l'indiscutibile utilità che la clinica, come giustamente ha sempre osservato e sostenuto il Baccelli, porta a contributo di quella che egli chiamò *medicina politica*.

***

Non crediamo doverci più a lungo intrattenere sull'argomento, riferendo altri casi di non troppo facile diagnosi nei quali la *presenza del segno angolo-scapolare del Baccelli* fu di sicura guida per l'esatto giudizio, poichè non solo sarebbe cosa non agevole riepilogarli in una breve nota come questa, date le molteplici osservazioni che dovremmo riassumere, ma anche perchè nostro unico intendimento fu quello di illustrare il fenomeno, a ciò possa anche da altri essere studiato, ed annoverarsi d'ora innanzi tra i diversi segni semeiologici clinici che meritano singolare considerazione, per la diagnosi di processi morbosi latenti del polmone ed in particolare modo di quelli specifici tubercolari, segnatamente in quei casi iniziali per i quali il giudizio diagnostico offre qualche difficoltà.

Ci limitiamo pertanto, in base agli ammaestramenti ricevuti dal nostro beneamato Maestro nelle sue lezioni cliniche ed alle osservazioni molteplici da noi fatte, a riassumere così le nostre

Conclusioni.

1° Il segno angolo-scapolare del Baccelli si riscontra generalmente in tutti i processi morbosi anche latenti che ledono il tessuto pulmonare, segnatamente nella regione degli apici, e quindi anche nei processi specifici tubercolari del polmone. E' perciò un segno semeiologico clinico pressochè costante per queste forme morbose.

2° Questo segno è tutt'altro che tardivo, riscontrandosi anche nei processi morbosi iniziali del polmone, e quindi eziandio nelle forme di tubercolosi pulmonare che sono al loro primo inizio.

3° In certe speciali contingenze morbose e singolarmente nei processi specifici iniziali tubercolari del polmone, può essere un criterio pregevole e di

guida per la diagnosi; così nei casi dubbi quando siano poco evidenti o non troppo sicuri od anche incostanti; ovvero quando facciano magari difetto in un dato periodo della malattia, i fenomeni palpatorî, plessimetrici ed acustici che si rinvengono abitualmente in tali affezioni.

4° Il segno angolo-scapolare del Baccelli, per rapporto al modo con cui può estrinsecarsi semeiologicamente ed alla evidenza maggiore o minore per cui può essere messo in rilievo, va soggetto a speciali variazioni individuali in ordine a varî coefficienti, così l'età, il sesso, ecc. ecc.; ed a speciali leggi che sono subordinate a singolari condizioni fisiologiche e patologiche degli individui: queste ultime poi tanto se di pertinenza intra-toracica, come se di pertinenza extra-toracica.

Roma, maggio 1907.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. BIGNAMI

Sulla genesi dell'enfisema polmonare vicario

per il dottor GUGLIELMO BILANCIONI.

L'enfisema vicario o compensatorio occupa un breve capitolo della Patologia, che si ha l'abitudine di considerare chiuso, ben definito e noto, mentre invece con ogni probabilità la sua genesi non risponde al semplice schema tracciato dai libri. Esso infatti consiste in una espansione degli alveoli, che si verifica in alcune sezioni o in un intero polmone, allorchè debbono supplire alla funzione di altre divenute insufficienti per processi cronici (sclerosi, specie tubercolari), per aderenze diffuse, per compressione da essudati pleurici, per aneurismi dell'aorta, per tumori del mediastino. In questa forma di enfisema — che, più che uno stato morboso, rappresenta, almeno all'inizio, un compenso funzionale — pare che la proprietà elastica del tessuto polmonare, rimanga conservata, non sembrandone profondamente modificata la sua struttura. In generale si scrive che quando, per malattia, certe sezioni dei polmoni non possono funzionare, le altre parti rimaste sane debbono compiere tutto il lavoro della respirazione: si tendono esageratamente nella inspirazione, e, a causa di ciò, a grado a grado, divengono enfisematose. Questo fatto — scrive il Banti — è l'equivalente di quanto accade allorchè un rene più non funzioni: il sano subisce un'ipertrofia compensatrice. Una serie di osservazioni sperimentali e cliniche hanno insinuato il dubbio che questo modo di concepire la genesi dell'enfisema vicario non sia in tutto soddisfacente, poichè non prenderebbe in considerazione i fatti che in modo unilaterale.

Sappiamo che la cavità toracica è occupata per la sua massima parte dai polmoni, i quali durante l'atto della inspirazione seguono la dilatazione del torace

e dilatandosi ne riempiono tutta la cavità. Il torace nella inspirazione ordinaria si dilata, aumentando il diametro anteroposteriore e quello trasversale, per contrazione di determinati muscoli: alla espansione del torace segue quella degli organi in esso contenuti, del polmone, il quale non può attivamente dilatare la gabbia toracica. Allorchè i muscoli inspiratori si rilasciano, il torace torna al suo volume primitivo, non solo per la elasticità naturale, ma per la partecipazione di fattori che agiscono attivamente. Le conoscenze fisiologiche porterebbero a pensare che, in date condizioni, l'enfisema vicario fosse la conseguenza di una dilatazione attiva primitiva di una metà della cassa toracica, alla quale seguisse passivamente quella del polmone corrispondente.

A tal proposito ricordo la teoria stabilita dal Freund, il quale pensava che l'enfisema sostanziale dipendesse da una dilatazione rigida primitiva del torace: sarebbe infatti ammissibile che un torace, divenuto rigido nella posizione inspiratoria, mediante alterazioni patologiche delle cartilagini costali, come ammetteva l'A. in parola, esercitasse una trazione abnorme e continua sui polmoni, e così potesse indurre l'enfisema. Tuttavia non è stata accertata la presenza delle affezioni osteocondrali primarie, le quali generalmente sono ritenute alterazioni concomitanti o successive, avvenute a causa dell'enfisema già stabilito o da riferirsi agli stessi agenti morbosi che hanno provocato la lesione polmonare. D'altra parte è osservazione sicura che talora nei bambini si ha un « abito enfisematoso » del torace e sue dipendenze, e che in essi spesso si può accertare un enfisema polmonare, sviluppatosi precoce e grave: volendo fare delle ipotesi, si potrebbe pensare a una sproporzione congenita tra la capacità della cassa toracica e il volume dei polmoni, in guisa che questi sin dai primi atti respiratori dovessero trovarsi in uno stato di eccessiva tensione.

Oltre queste vedute speculative esistono delle esperienze, che depongono per la supposizione enunciata. Si è osservato che se per mezzo di una cannula tracheale, si fa penetrare senza pressione una data quantità d'acqua nelle vie respiratorie di un cane, fissato in posizione dorsale, sopravviene immediata una notevole dilatazione del torace, visibile alla ispezione e meglio controllabile con il pneumografo.

E' risaputo che reperto medico-legale dell'annegamento è la dilatazione del torace, alla quale si accompagna una modificazione dello stato anatomico dei polmoni, che appaiono aumentati di volume, enfisematosi, in modo da ricoprire l'intera aia cardiaca e da fare procidenza all'apertura del torace. Che l'ampliamento del torace dei sommersi e la dilatazione osservata nei cani ai quali si fa penetrare l'acqua nell'albero respiratorio, siano due manifestazioni di un ordine analogo di fenomeni non è arbitrario il supporlo, come pure è legittimo il sospetto che un tal mutamento nella posizione di equilibrio del torace eserciti la sua influenza nello stabilirsi delle alterazioni polmonari.

Cenciarini, studiando con metodo il determinismo del fenomeno, mediante la immissione d'acqua nei polmoni, vide che il decorso della asfissia così ottenuta si può dividere in alcuni periodi che corrispondono a quelli osservati da Brouardel e Loye, sin dal 1889, nell'annegamento con la sommersione. Posta in comunicazione la cannula tracheale col liquido, l'animale continua a fare una o due respirazioni simili alle normali, poi si ha un periodo di agitazione, con rarefazione e anche

arresto dei movimenti respiratori (20-45″); seguono per 30-40″ potenti inspirazioni e violente espirazioni, la cui frequenza può essere tanto aumentata quanto diminuita rispetto alla iniziale, e durante le quali viene emessa spuma talora sanguinolenta. Le respirazioni si vanno poi distanziando, diminuiscono d'ampiezza e — se non si sospende l'annegamento — cessano più o meno bruscamente, per dar luogo ad un arresto abbastanza prolungato (sino a 1′) seguito da pochi altri atti respiratori, consistenti spesso in espirazioni attive seguite da inspirazioni passive.

L'ascissa della grafica comincia a sollevarsi dopo le prime due o tre respirazioni del periodo iniziale, s'innalza ancor più nei due tempi successivi di rarefazione o arresto respiratorio, e poi in quella della dispnea, per abbassarsi oscillando nei restanti periodi. Il livello della ascissa sale in genere prima più rapidamente e quindi in modo più lento; in altri casi si solleva con atto istantaneo; pure riabbassandosi alquanto in seguito, il torace non riacquista quasi mai il volume primitivo. La dilatazione toracica non è intensa nè duratura in soggetti debilitati. All'autopsia si nota il consueto enfisema da annegamento.

Per rendersi conto dell'origine della dilatazione improvvisa del torace in queste condizioni, Cenciarini volle stabilire qual parte vi avesse la stimolazione delle terminazioni sensitive del vago, onde sperimentò su animali operati di vagotomia bilaterale e sottoposti poi all'annegamento. I risultati furono tali da far ritenere che la dilatazione consecutiva alla penetrazione dell'acqua nelle vie aeree sia un fenomeno in prevalenza riflesso: quando il polmone dell'animale vagotomizzato viene invaso dall'acqua, in qualche caso manca ogni agitazione, il tipo respiratorio non muta affatto, e nei casi in cui le escursioni del respiro si amplificano, ciò tiene all'incalzante stato asfittico. Quello che si impone è la mancanza di ogni dilatazione toracica, il che depone per il meccanismo riflesso di produzione del fenomeno; che esso non sia dovuto all'aumentata venosità del sangue, si può dedurre dal fatto del suo apparire subito dopo l'ingresso dell'acqua nei polmoni, prima che lo stato asfittico si sia stabilito. I polmoni degli animali così trattati appaiono edematosi e congesti, non enfisematici. Come controllo tagliò i vaghi quando sembrava che la dilatazione toracica avesse attinto l'acme; la vagotomia fece immediatamente tornare il torace alla sua posizione di riposo.

Cenciarini, commentando i fenomeni esposti, esclude l'azione del simpatico (nel cane la porzione cervicale del simpatico è intimamente confusa con il pneumogastrico, da non potersi praticare la loro divisione), chè il X paio solo è il regolatore dell'attività polmonare per mezzo delle sue fibre di senso che si distribuiscono al polmone. Ponendo la domanda da quali condizioni potrebbero essere stimolate tali fibre durante l'annegamento artificiale, risponde che si può pensare che la dilatazione riflessa del torace costituisca una manifestazione della *legge dell'autogoverno* di Hering e Breuer. Infatti nel momento in cui le vie aeree vengono invase, l'inspirazione deve essere ostacolata e si modificano le condizioni di tensione dell'aria contenuta negli alveoli. Nell'espansione inspiratoria l'acqua e il muco chiudono il lume dei bronchioli e con la resistenza che oppone la spuma è resa difficile la entrata di aria negli alveoli; ora, essendo questi ultimi costretti a dilatarsi per lo ampliamento inspiratorio del torace, l'aria in essi contenuta viene a trovarsi in tensione minore del normale: si ha un'aspirazione *ex vacuo* — di qui lo stimolo

delle fibre inspiratorie del vago. Ma anche l'espirazione è ostacolata e si dovrebbe pensare che lo stimolo delle fibre espiratorie del vago neutralizzasse l'effetto di quelle inspiratorie; attenendoci alla legge citata bisognerebbe ammettere che l'eccitamento delle fibre inspiratorie prevalesse su quello delle antagoniste. Ma resta da spiegare perchè non si ottiene un semplice aumento nell'ampiezza delle inspirazioni, ma si produce la ipertonicità del torace. Nelle esperienze di Hering e Breuer (1868), di Stefani e Sighicelli (1888), le variazioni della pressione endopolmonare o del grado di espansione e retrazione alveolare erano di breve durata, l'animale reagendo con modificazioni momentanee del respiro. Nell'annegamento artificiale invece le variazioni delle condizioni di tensione polmonare permangono più a lungo; è probabile che da questa diversa durata dipenda la differenza di reazione, nel senso che oltre a una maggior ampiezza delle inspirazioni, si ottenga una protratta posizione inspiratoria del torace. Escluso un altro fattore nella produzione del fenomeno, che cioè la stimolazione delle terminazioni sensitive del X paio sia data dal sangue circolante nel territorio polmonare, a cagione della sua aumentata venosità — poichè il fatto che la ipertonicità toracica si ha dopo due secondi dall'inizio dell'annegamento, fa ripudiare il meccanismo asfittico, — si può ritenere che le sorgenti di stimolazione per le fibre centripete del vago siano da una parte la modificazione dello stato di tensione nell'interno degli alveoli, dall'altra l'azione fisico-chimica del contatto dell'acqua sulle terminazioni sensitive del nervo in parola.

***

Come deduzione logica di quanto sono venuto esponendo, sorgeva il pensiero se anche qualche modo diverso di stimolazione del vago potesse portare la dilatazione acuta del torace, e se questa quindi potesse partecipare alla genesi di altra forma di enfisema. Si poteva infatti supporre *a priori*, che provocando un pneumotorace unilaterale, mutando quindi rapidamente le condizioni statiche di un polmone, si avesse per fatto riflesso quella posizione ipertonica del torace, veduta nell'annegamento. Guidato da questi concetti, per consiglio del prof. Bignami, intrapresi le seguenti esperienze.

In 12 cani, fissati in posizione dorsale sull'apparecchio di contenzione, previa narcosi da morfina e cloroformio, ho sperimentato creando un pneumotorace aperto, di solito a destra. Prima di raccogliere qualunque grafica dal pneumografo del Marey, a doppio tamburo ricevitore, in comunicazione con un timpano a leva scrivente, isolavo al collo i vaghi e incidevo in corrispondenza di uno spazio intercostale cute e tessuti molli sottostanti, per rendere poi facile e rapida la produzione del pneumotorace, e istantanea la vagotomia.

Espletati questi preliminari, raccolto per qualche secondo il tracciato del respiro dell'animale in narcosi, stabilivo con incisione netta, un ampio pneumotorace aperto unilaterale: costantemente si produsse, in modo subitaneo — in guisa da escludere il meccanismo asfittico — una dilatazione acuta del torace, constatabile direttamente, la quale portava spesso il livello inferiore delle oscillazioni del respiro ad una linea, che superava quella dell'apice delle curve del respiro normale

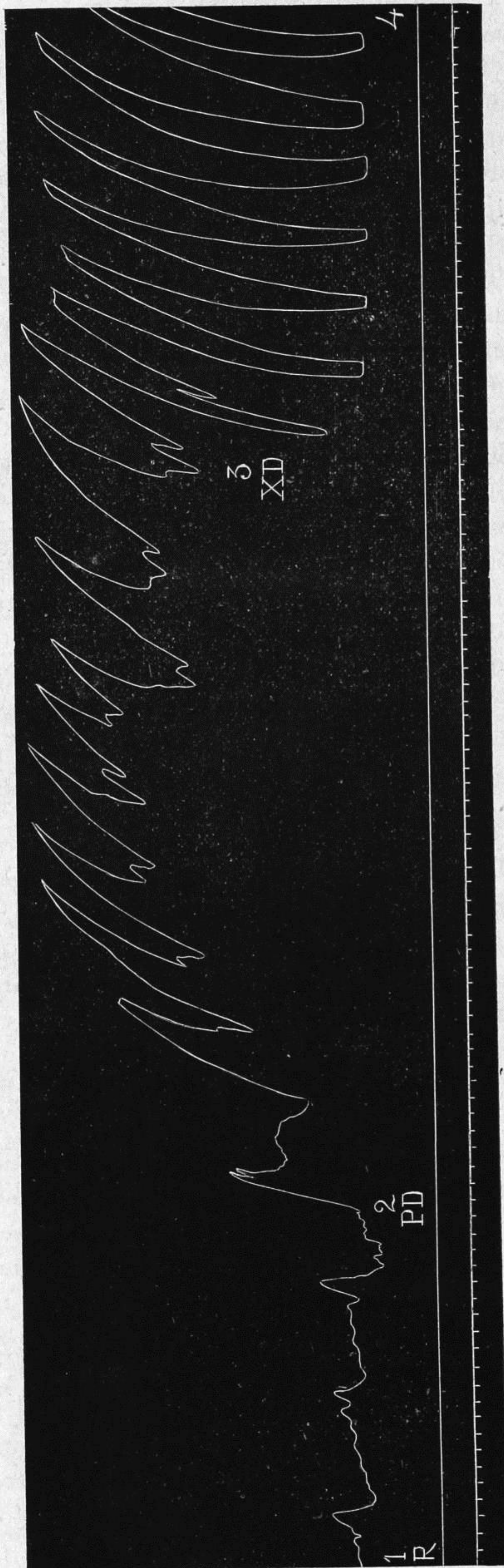



FIG. 1. — Cane fissato in posizione dorsale, applicato al torace il pneumografo del Marey, l'animale si sottopone a narcosi da morfina e cloroformio. — Tempo del tracciato = 2 . — Si raccoglie da prima la curva, da *1* a *2*, del respiro tranquillo in narcosi. In *PD* si produce un ampio pneumotorace destro: aperto il sacco pleurico immediatamente si ha un mutamento del respiro, le cui oscillazioni si fanno ampie, dispnoiche; il tracciato mostra come il livello inferiore dell'ascissa (a *2*) si sposta in alto, raggiungendo quasi subito un'altezza notevole che viene mantenuta sino a *3*; questo spostamento di livello coincide con la dilatazione acuta del torace. In *XD* si recide il tronco del vago destro, al collo; le respirazioni divengono d'un tratto più escursive e più rare, il piano della loro ascissa ridiscende (da *3* a *4*), il che esprime la caduta istantanea della dilatazione toracica.

(grafica I). Tale dilatazione che perdurava immutata anche oltre 1', in genere dopo un tale periodo declinava spontaneamente; talora aveva una durata minore, ma ho osservato che sui suoi caratteri di intensità e di stabilità influisce la robustezza, lo stato di nutrizione dell'animale, e il grado più o meno intenso di narcosi. Le note delle varie curve, che ricordano da vicino quelle ottenute da Cenciarini, risultano evidenti dalle diverse grafiche.

Per conoscere l'azione del vago, ne ho talora tagliato il tronco di destra e, ottenuto il classico respiro da vagotomia unilaterale, producevo poi il pneumotorace dal lato omonimo: si aveva una maggiore escursione e intensificazione degli atti respiratori, ma il loro livello inferiore non mutava — cioè non avveniva affatto la dilatazione del torace, neppure in accenno (come dimostra il tracciato II). Il fatto poi che la vagotomia unilaterale omonima dopo il pneumotorace faceva cadere lo stato di ipertonia della gabbia toracica, e si sostituiva il tipico « respiro da sezione del vago » al ritmo che si vede nell'apertura comunicante di un sacco pleurico, è sintomo palese della esclusiva dipendenza del fenomeno dall'attività del pneumogastrico (cfr. grafica I).

Volli anche saggiare quale fosse il decorso delle esperienze ledendo il vago del lato opposto: così tagliato il vago di sinistra e provocato poi il pneumotorace a destra si otteneva ugualmente una posizione inspiratoria del torace: ma con alcune oscillazioni ampie, che scendevano quasi al livello dell'antico tracciato (vedi fig. III). Costituita invece, in due cani, la larga breccia nella parete di destra, e ottenuta la consueta ipertonicità, tagliato a un tratto il vago di sinistra, si aveva la caduta di quello stato di tono esagerato, quasi in modo simile a quanto si vede nella sezione del vago omonimo. Questi ultimi fatti non sono di agevole spiegazione, ma ad ogni modo non distruggono la fondata opinione che il riflesso — che si attua per lo stimolo delle terminazioni sensitive del X paio, dal mutamento brusco del sistema di tensione endo-polmonare — corra centripetalmente lungo il vago dello stesso lato ove si interviene con la toracotomia.

*
* *

Limitandoci a considerare brevemente i risultati del pneumotorace aperto unilaterale, le grafiche da me ottenute sono consone alle cognizioni ormai acquistate in proposito. Breuer, Guttmann, Leichtenstern, occupandosi della patologia della respirazione, studiarono il ritmo del respiro sotto l'influenza di un pneumotorace artificiale; per i primi Weil e Thoma sottoposero a severa disamina la frequenza della respirazione e la quantità dell'aria respirata nell'unità di tempo — *quoziente di respirazione* — a fistola toracica aperta o chiusa. Weil (1879) ha compiuto uno studio esauriente, facendo ricerche sulla quantità e la pressione dell'aria pneumotoracica, specie riguardo al meccanismo a valvola; nello stesso anno Unverricht e Kreps videro a pneumotorace aperto un notevole aumento della profondità e frequenza dei movimenti respiratori, le quali crescevano tanto maggiormente, quanto più ampia era la fistola. Il determinismo di questa reazione è di facile intendimento: mentre di norma tutto il lavoro dei movimenti suddetti si estrinseca a vantaggio dei polmoni, in questi casi una parte va perduta, perchè l'aria che entra nel cavo pleurico diminuisce l'espansione polmonare. Tanto più ampia è la fistola

1 R 2 XD 3 PD 4

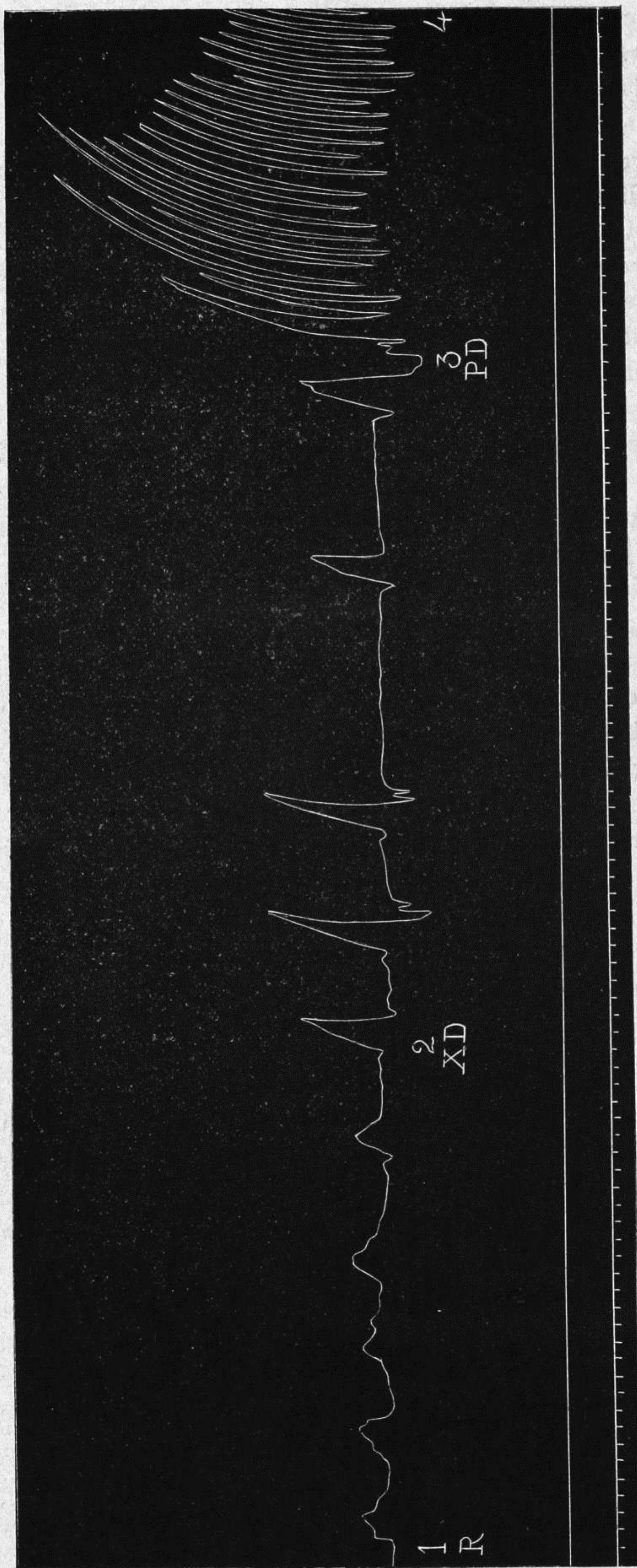



Fig. II. — Cane fissato e narcotizzato come il precedente; tempo = 2″. — Da *1* a *2* si raccoglie la grafica del respiro in narcosi. In corrispondenza di *XD* si taglia al collo il vago di destra: subito il respiro si fa più escursivo e più raro, sino a *3*. A questo punto (*PD*) si interrompe tale tipo di respiro, col produrre un pneumotorace aperto dallo stesso lato: gli atti respiratori divengono squisitamente dispnoici (da *3* a *4*), ma il livello inferiore delle escursioni della leva scrivente non si sposta, poichè il torace non si dilata affatto.

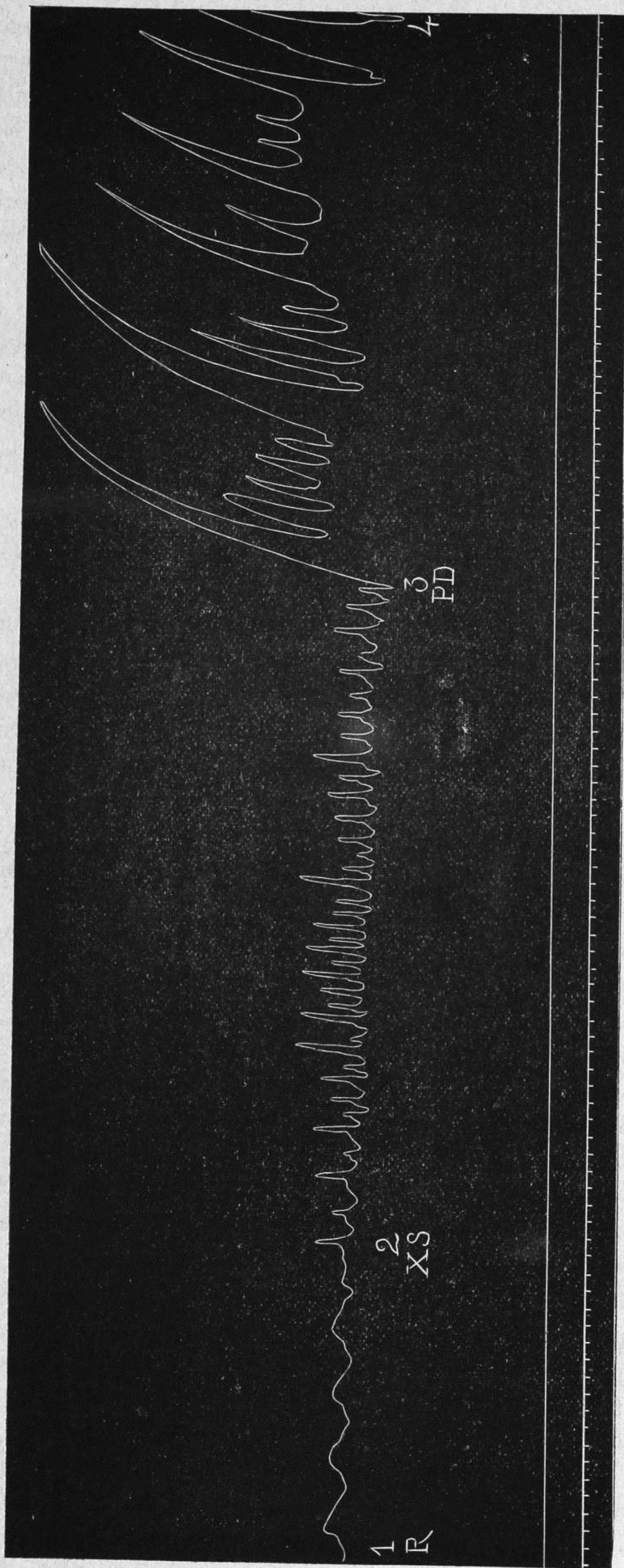



FIG. III -- Pneumogramma toracico raccolto come i precedenti. Tempo = 2″. — La curva da *R* mostra il respiro in narcosi (da *1* a *2*); in *XS* si interrompe il tronco del pneumogastrico di *sinistra*, onde si ha il noto mutamento di respiro sino a *3*. In *PD* viene praticato un ampio pneumotorace a *destra*; si ha una lieve dilatazione del torace, non stabile (il livello inferiore dell'ascissa si sposta di poco), mentre interviene dispnea.

e tanto maggiore sarà il vano dispendio di energie, onde corrispondentemente al lume di quella deve aumentare la profondità e l'ampiezza del ritmo respiratorio.

Unverricht mise in rilievo una eccezione alla regola: se si trasforma d'improvviso una piccola fistola in una ampia, ne segue, è vero, quella maggiore ampiezza del respiro, ma la sua frequenza spesso sul principio diminuisce, al contrario di quanto avviene di solito. Egli spiega questa contraddizione apparente così: gli animali verosimilmente non sono capaci, essendo subitaneo il maggiore fabbisogno di ventilazione, di rispondere d'un tratto alle mutate condizioni, e soltanto per gradi si produce l'equilibrio. Gli organismi con respiro fisiologico frequente sembra non abbiano la facoltà di reagire all'intervento aumentando la celerità delle respirazioni, poichè Weil, il quale nelle esperienze sui cani venne alle conclusioni del predetto A., nei conigli trovò, a pneumotorace ampiamente aperto, il rallentarsi della respirazione; così pure Guttmann e Breuer riscontrarono, nei conigli, oltre che aumento dell'ampiezza del respiro, anche diminuzione della frequenza.

Nel pneumotorace chiuso — quale si provoca mediante insufflazione di misurati volumi d'aria nel sacco pleurico — Kreps ebbe risultati variabili, sebbene nella maggior parte dei casi la frequenza diminuisse e aumentasse l'ampiezza; Weil e Breuer ottennero nel cane effetto assolutamente inverso, mentre Leichtenstern ebbe la sola rarefazione; anche Szupak dissente dal Kreps. Unverricht da ciò non può trarre altra conclusione, che a pneumotorace chiuso il modo col quale l'organismo si adatta alle nuove condizioni va soggetto a grandi differenze. Animali che, come i conigli, hanno una respirazione rapida, cercano di trovare un compenso con un aumento dell'ampiezza respiratoria, mentre in altri casi — come quando per la narcosi la respirazione è rallentata — lo stimolo produce dapprima un aumento della frequenza. I meccanismi regolatori di cui si vale l'organismo, variano ancor qui estremamente, da individuo a individuo.

Kreps, quando la quantità d'aria introdotta superava una certa misura media, trovò una progressiva diminuzione dell'ampiezza respiratoria: con l'aumento del volume d'aria intratoracica il torace viene sempre più disteso e si avvicina in guisa alla posizione che esso ha nella inspirazione più profonda, che la dinamica respiratoria si rende quasi impossibile. Se in questo stato può esservi un compenso, questo può essere dato solo dall'aumento della frequenza; e se ciò non avviene, la morte è fatale.

Nel pneumotorace a valvola la profondità della respirazione aumenta sino a che nel cavo pleurico la pressione sale ad una certa altezza, raggiunta la quale il respiro si fa più superficiale, mentre la frequenza aumenta in modo costante sin dal principio. L'aumento nell'ampiezza dei movimenti respiratori va spiegato come nel pneumotorace aperto: ancor qui sono necessarie escursioni del torace molto più ampie perchè i polmoni siano ventilati a sufficienza. Quando la quantità d'aria contenuta nel cavo toracico ha superato un certo limite, si osserva una diminuzione nell'ampiezza come nel pneumotorace chiuso.

Parlando qui di profondità della respirazione, si intende accennare all'espansione della gabbia toracica; e che questa non sia identica negli effetti alla respirazione utile — alla quantità d'aria inspirata per ogni atto respiratorio — non occorre ricordare. Nel pneumotorace aperto specialmente vediamo le massime escur-

sioni toraciche, mentre è minima la quantità d'aria che partecipa allo scambio polmonare.

Se le difficoltà che si vanno opponendo alla ventilazione polmonare si fanno sempre maggiori — come accade quando si immettono notevoli quantità d'aria — provocando un pneumotorace chiuso o a valvola, tutto l'organismo se ne risente: l'alterato ricambio polmonare induce un depauperamento del sangue in *O*, il che è d'altronde da considerare come stimolo a un intensificarsi dei moti respiratori. Il volume d'aria respirato nell'unità di tempo aumenta e si ha così un parziale compenso alla turbata funzione: invero il sangue, rimanendo il suo contenuto in *O* a un tasso inferiore alla norma, ha, per così esprimerci, una « crasi dispnoica », ma l'organismo è in grado di limitare il suo bisogno d'*O* e un peggioramento del suo stato non si avvera finchè queste limitazioni sono mantenute entro stretti confini.

Dunque quanto alla dispnea compensatrice dei colpiti di pneumotorace, si deve ritenere che l'alterata qualità del sangue rappresenti lo stimolo principale pel centro respiratorio. Sackur cercò di dimostrare, mediante la sezione del vago, come i nervi non abbiano parte alcuna in quella dispnea e trovò che, prodotto il pneumotorace, mancò un acceleramento della frequenza del respiro, ma che tale assenza fu compensata da una maggiore ampiezza, onde si mantenne immutato il quoziente respiratorio. Si ebbe dunque un compenso anche dopo la sezione del vago. Non sembra per altro dimostrato — come pretende il Sackur — che per ciò si debba escludere ogni partecipazione del X paio nel governo dei movimenti respiratori nel pneumotorace, perchè mancò il loro accelerarsi dopo la sezione, acceleramento che di norma ha tanta parte sussidiaria. Onde è più logico ritenere che quando il X paio è intatto, interviene in qualche modo a produrre il compenso, e quando è leso, l'organismo sa trovare un'altra forma di riparazione, al di fuori dell'ufficio del pneumogastrico.

Nel pneumotorace non muta la pressione sanguigna; è quindi da escludere che una sua discesa stimoli il centro respiratorio, e resta solo ammissibile che la diminuzione del contenuto in *O* costituisca l'eccitamento che nel pneumotorace provoca la maggiore attività respiratoria. Ma ad onta di essa, l'ossidazione sanguigna resta sotto la norma, perchè il polmone del lato colpito, e in profondo collasso, prende una parte insignificante nella respirazione.

***

Veniamo ora a studiare in qual modo la dilatazione del torace da limitazione brusca del lavoro di un polmone, concorra alla produzione dell'enfisema vicario o suppletivo.

Cenciarini, per spiegare l'influenza della dilatazione toracica nell'enfisema degli annegati, passando in rivista le spiegazioni proposte per il fenomeno dell'*iperaeria polmonare*, studiato in essi dal Kasper, scrive che i fattori di tale enfisema acuto si possono dividere, rispetto al polmone, in intrinseci — dovuti alla presenza dell'acqua nelle vie aeree — e in estrinseci, rappresentati dalla modificazione dei movimenti delle pareti toraciche e probabilmente del diaframma. Per quanto risulti evidente che l'entrata in azione dei fattori della prima serie sia subordinata allo

svolgersi degli elementi della seconda categoria, gli studiosi (dai più antichi, come Morgagni, Piorry, Goodwyn, ai più recenti, come Grossmann, Vibert, Strassmann, Ceradini, Paltauf, Borri) dell' iperaeria polmonare, si sono preoccupati in modo precipuo dei primi.

I fattori dell'enfisema degli annegati sono la risultante dell'azione esagerata dei muscoli respiratori, che si manifesta con una forte dispnea, ora di sola intensità, ora di intensità e di frequenza, alla quale si deve aggiungere la costante dilatazione acuta delle coste. Non occorre insistere sul valore degli impetuosi movimenti respiratori e dell'attitudine ipertonica del torace nella genesi delle alterazioni polmonari (1); la penetrazione dell'acqua sino agli alveoli, il loro sfiancamento, la lacerazione dei sepimenti intervescicolari, l'infiltrarsi d'acqua e di aria nel tessuto interstiziale, non potrebbero avvenire senza la vivace azione di mantice da parte della parete toracica e l'aspirazione *ex vacuo* che essa esercita sugli alveoli, per la sua posizione di equilibrio in atteggiamento inspiratorio. L'importanza della esaltata e convulsiva attività dei muscoli respiratori per il prodursi dell'iperaeria si manifesta col fatto che quando — per previa vagotomia o per altre circostanze — l'annegamento decorre calmo, senza loro disordinate contrazioni, manca lo stato di enfisema. E come criterio di giudizio nel decifrare quale parte spetti alla dilatazione acuta del torace, rispetto alle consensuali respirazioni dispnoiche, serve la visione delle condizioni del polmone, quando, per la sezione del X paio, la posizione di equilibrio del torace non si è modificata durante l'annegamento; in questo caso lo stato enfisematoso è trascurabile, anche se vi furono respirazioni dispnoiche intense.

Cenciarini, discutendo poi l'interpretazione da darsi al sollevamento della parete toracica, accenna che potrebbe essere la conseguenza non di una accresciuta tonicità dei suoi muscoli, ma effetto della difficoltata espirazione, sia per il mezzo più denso che essa sposta, sia per l'attrito che il liquido spumoso incontra dislocandosi nei bronchi minori. Ma si può opporre che se lo spostamento della linea inferiore di equilibrio del torace fosse data da un semplice ostacolo alla espirazione, dovrebbe essa innalzarsi da sola, permanendo invariata la linea superiore delle inspirazioni; e del resto anche queste ultime dovrebbero limitarsi nella loro escursione durante l'annegamento, perchè gli stessi elementi inibitori agiscono pure nella inspirazione. Invece l'ampiezza delle inspirazioni si accresce oltre il normale e la dilatazione del torace può sorpassare l'altezza delle escursioni inspiratorie compiute prima che penetrasse acqua nel polmone. Il fatto che la sezione dei vaghi impedisce l'ampliamento del torace, benchè l'acqua irrompa, e la repentina discesa della posizione

(1) Il Bernard (1880), studiando gli effetti del taglio dei vaghi sul polmone, riuscì, togliendo gli intercostali senza intaccare la pleura, a praticare una soluzione di continuo nel torace, a traverso la quale poteva seguire i movimenti del polmone. Dopo tagliato il X paio, vide comparire un enfisema vescicolare e sottopleurale, a cui seguiva la rottura di vasellini, con effusione di sangue e ostruzione delle vie aeree. « Io penso — scriveva l'illustre fisiologo — che la causa agente della lesione del tessuto polmonare sia di natura fisica, che la lesione del polmone sia primitivamente traumatica, consecutiva ai disturbi che sopravvengono negli atti meccanici della respirazione ».

toracica ipertonica quando, essendo giunta al suo culmine dopo la soffocazione, si sezionano i vaghi, fanno escludere che la dilatazione toracica sia la conseguenza meccanica di fatti essenziali del polmone: è necessità ammettere l'esistenza di un agente attivo, rappresentato dalle potenze muscolari inspiratorie.

Depone pure contro l'origine puramente passiva della dilatazione in discorso, questo che essa non progredisce in modo graduale e continuo dal momento della penetrazione dell'acqua alla morte dell'animale, ma è spesso massima al suo primo ingresso, va soggetta a cospicue oscillazioni — come è peculiare dei fenomeni innervativi tonici — e può cadere quando il volume del liquido immesso è grande e più imponente dovrebbe sorgere l'ostacolo alla espirazione.

Si tratta perciò di un fenomeno innervativo di natura riflessa, che ha la sua origine nella stimolazione anormale delle terminazioni sensitive del vago, il quale rappresenta la via afferente del riflesso; è uno *specimen* di ipertonicità riflessa dei muscoli inspiratori, che va analizzato nel quadro delle oscillazioni nel tono dei muscoli respiratori, decritte da Mosso e da Aducco, e ricordate come paradigma delle oscillazioni dello stato di tonicità della muscolatura scheletrica, legate a equivalenti variazioni alterne nell'attività del sistema nervoso. La tonicità è una proprietà dei muscoli che si traduce in manifestazioni indipendenti da quelle del ritmo e della forza delle contrazioni; sovente essa costituisce il primo segno tangibile di una modificazione nell'attività dei centri respiratori per l'azione di stimoli esterni. Anche nell'annegamento la reazione iniziale da parte dell'apparato respiratorio è un aumento dello stato di tonicità; poi sopravviene la dispnea.

L'ipertonicità toracica non è una reazione specifica della penetrazione dell'acqua nelle vie aeree; il Mosso ha dimostrato che stimoli di varia natura, con punto di partenza da regioni disparate dell'organismo, possono cagionare in via riflessa una modificazione dello stato di equilibrio del torace e più spesso un aumento del tono.

Queste considerazioni del Cenciarini possono venire applicate nello spirito e nella forma — con i relativi mutamenti, dati i mezzi e gli intenti diversi di ricerca — alle esperienze da me condotte: col provocare un pneumotorace unilaterale si ha costantemente, più o meno duratura, una dilatazione acuta del torace, che va poi cadendo, in modo lento e spontaneo, dopo un dato tempo, ma che viene interrotta dalla vagotomia dal lato omonimo; quest'ultimo fatto e quello che la sezione del vago dello stesso lato impedisce lo stabilirsi della posizione fortemente inspiratoria del torace affermano la natura riflessa del fenomeno, che muove per il vago, partendo dalle sue fibre sensitive polmonari, stimolate dalle diverse condizioni di tensione del parenchima, nel lato ove è prodotto il pneumotorace. L'instantaneità assoluta del fenomeno, esclude che lo stato asfittico del sangue possa esserne il primo e più efficace fattore.

Che tale dilatazione del torace esplichi grande azione nella genesi dell'enfisema vicario risulta oltre che dalle precedenti illazioni, da altri fatti sperimentali e clinici. Il Bignami, osservando diversi malati, aveva acquistato la convinzione che nel polmone in condizioni opportune potesse svolgersi un processo di ipertrofia: infatti in parecchi casi nei quali per processi morbosi varî un polmone sino dalla tenera età era divenuto atrofico, nell'altro — aumentato di volume e occupante il

relativo emitorace dilatato — non trovò le note fisiche dell'enfisema, e in luogo delle diminuite escursioni dei margini polmonari, riscontrò una loro esagerazione. Questa maggiore ampiezza escursiva dei polmoni non poteva essere intesa che con l'ammettere un compenso anatomico e funzionale. Tarantini — che presso il Bignami studiò sperimentalmente il quesito — aperta una cavità pleurica, legato quanto più di polmone poteva e restaurata la parete. vide un aumento dell'ampiezza toracica dal lato opposto all'operato, e il polmone superstite considerevolmente aumentato di volume, di colorito roseo pallido, con gli alveoli lungo i margini fortemente distesi. Per ciò che concerne la limitazione del campo respiratorio che si aveva col pneumotorace costituente il primo tempo dell'intervento, e che si rendeva più stabile con la legatura del polmone, egli ritiene che dapprima la supplenza sia solo funzionale, per il sopralavoro sopportato dall'altro polmone; e che l'aumento di frequenza e di intensità degli atti respiratori possa soddisfare ai bisogni immediati, s'intende, quando si ricordi che con una profonda inspirazione si può introdurre un volume d'aria sei volte superiore al normale. Col tempo il compenso acquista una base anatomica, compaiono nuovi elementi — come attestano le mitosi, — il lume degli alveoli viene ampliato e lo sviluppo del tessuto elastico può legittimamente far pensare che un polmone così riccamente dotato possa dilatarsi oltre la norma delle inspirazioni e retrarsi in proporzione nelle espirazioni. Conclude dunque Tarantini che in individui giovani nei quali — per malattie del polmone o della pleura — venga stabilmente minorato o impedito il lavoro di un polmone, l'altro può ipertrofizzarsi per un processo compensatorio; non è escluso che all'ipertrofia segua un enfisema — il quale starebbe a rappresentare lo stadio di scompenso, nello stesso modo che il miocardio ipertrofico può, dilatandosi la sua cavità, divenire insufficiente.

Anche le modificazioni respiratorie notate dal Borgherini su malati di pleurite sierofibrinosa sinistra, sono interessanti dal nostro punto di vista. In questi infermi — per la maggior parte donne — il versamento pleurico era tanto abbondante da produrre uno spostamento del cuore verso destra: in essi non solo il lato affetto, ma anche il sano presentava un aumento di circonferenza e il primo godeva di una espansibilità respiratoria maggiore avanti la toracentesi che dopo di essa; onde i tracciati pneumografici rilevavano sull'emitorace colpito una curva respiratoria più alta prima dello svuotamento, più bassa dopo. Di più osservò una dissociazione dell'atto respiratorio riguardo al tempo; cioè nella parte antero-superiore del torace malato, il movimento inspiratorio s'iniziava per una frazione di tempo minima, ma direttamente constatabile, prima che sul lato sano. L'A. spiega tali fatti ammettendo che la pressione endotoracica positiva esistente nella metà toracica ammalata a cagione del versamento, tenda a farsi risentire nella metà sana: durante l'inspirazione il lato affetto tenderebbe automaticamente a dilatarsi, non tanto per introdurre aria nel polmone del lato stesso, ma per diminuire e quasi deviare l'aumento di pressione sul lato sano.

Non credo necessario insistere, riassumendo quanto più sopra ho esposto, sugli argomenti che militano in favore della genesi riflessa dall'enfisema vicario: questo nuovo modo di concepire la sua origine, serve ad integrare le comuni idee che si

hanno intorno a tale varietà di enfisema polmonare. Per esse si tratta di uno di quei fenomeni di adattamento e di compenso funzionale che si stabiliscono di continuo nella vita degli organismi, e quindi per esse si esprime soltanto il risultato ultimo del fatto, senza scendere a indagarne il meccanismo: ora tale compenso risulta legato a un fenomeno innervativo riflesso.

***

Adempio a un gradito dovere, nel ringraziare sentitamente il prof. Luciani per avermi concesso nel suo Istituto l' uso degli apparecchi grafici per eseguire le presenti esperienze.

BIBLIOGRAFIA.

ADUCCO. *Espirazione attiva ed inspirazione passiva.* Atti della R. Acc. delle Sc. di Torino, XXII, 1887.

BANTI. *Enfisema polmonare.* La Clinica moderna, V, 1899, 251-257.

BENTIVEGNA. *Il vago ed il simpatico nella patogenesi della pneumonite sperimentale.* Il Policlinico, Sez. Med., II, 1895, 380.

BENTIVEGNA. *Sulla patogenesi della vago-pneumonite.* Il Policlinico, Med., III, 1906, 45.

BORGHERINI. *Sulla respirazione dei pleuritici.* V. Cong. di Med. Int., 1892.

CARDI. *Lo spostamento del cuore nei versamenti pleurici di sinistra.* La Riforma medica, XIII, 1897.

CARDI e CIONINI. *Contributo allo studio delle aritmie respiratorie.* Il Morgagni, XXXIX, 1897.

CARLETTI. *Intorno agli spostamenti del cuore per aumento di pressione nel cavo pleurico di sinistra.* Il Policl., Sez. Med., 1906.

CENCIARINI. *Sulla dilatazione acuta del torace negli annegati.* Arch. di farmacologia sperimentale e sc. affini, 1906.

COHNHEIM. *Lezioni di Patologia Generale.* Napoli, 1883, II.

LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* Milano, 1901.

MARTINI. *Contributo clinico e sperimentale alla vagotomia nel collo.* Il Policlinico, Sez. Chir., 1905-906.

MIRTO. *Reperto polmonare in tre annegati e ricerche sperimentali ed istologiche sulla genesi e sul volume dell'ipervolume polmonare negli annegati e nei cadaveri sommersi.* R. Accad. dei Fisiocritici di Siena, 26 maggio 1906.

PEYROT. *Etude expérim. et clinique sur le thorax des pleurétiques et la pleurotomie.* Th. de doct., 1876.

PEYROT. *Sur les tensions intra-thoraciques dans les épanchements de la pleure.* Arch. gén. de Méd., 1876.

SACKUR. *Zur Lehre von Pneumothorax.* Zeitschr. f. Klin. Med., XXIX, 1896.

TARANTINI. *Sulla ipertrofia polmonare.* Il Policl., Sez. Med., 1905.

UNVERRICHT. *Del pneumotorace.* Ricerche sperimentali e corollari terapeutici. La Clinica contemporanea. Milano, 1905, IV.

III.

Ospedale Policlinico Umberto I — Padiglione VI
Primario prof. VITTORIO ASCOLI

Valore prognostico della curva di virulenza dello sputo nella polmonite.

Studio clinico sperimentale del dott. GRAFFAGNINI.

Possiamo ormai considerare la polmonite come l'espressione di una infezione generale da diplococco. Se questa può localizzarsi quasi in tutti gli organi prendendone qualcuno isolatamente o parecchi insieme, la polmonite ne è però sempre l'episodio più frequente e più importante.

Non verrò ad enumerare in questo breve riassunto le lunghe e minuziose ricerche batteriologiche, che assodano la proposizione su esposta: mi limito strettamente al tema da me studiato per suggerimento e sotto la direzione del prof. Vittorio Ascoli (1).

L'azione del diplococco di Fräenkel sull'uomo e sugli animali, non che la virulenza dello sputo pneumonico, costituirono l'oggetto di nuovi ed importantissimi studi.

Klein nel 1884 inoculava topi e conigli con sputi pneumonici fra la terza e la settima giornata di malattia, e vedeva che alcuni di essi morivano, altri invece non reagivano affatto; poi iniettava ancora il sangue di questi animali morti in seguito all'inoculazione, in altri: questi morivano costantemente.

Allora egli pensò che qualche virus (?) si potesse trovare eventualmente mescolato allo sputo di cui si era servito.

Fräenkel, nel 1886, con lo stesso processo vide che alcuni sputi erano letali ed altri no.

Attribuì la virulenza dello sputo non al diplococco, ma ad altri microrganismi che si trovavano nell'escreato; in seguito poi si accorse anche che gli sputi di polmonitici già guariti, non avevano più alcuna azione patogena sugli animali.

Anche Arustamow, saggiando la virulenza del diplococco, trovava che le culture fatte con escreato dei primi giorni di malattia, sono molto più tossiche di quelle fatte con escreato di giorni più avanzati.

Nel 1890, Patella dimostrava che il diplococco del succo polmonare, preso più volte sempre dallo stesso sito, nel decorso della polmonite crupale,

(1) Questa memoria fu presentata *in extenso* per tesi di laurea nel luglio 1905 e ottenne il premio Girolami.

perde la capacità di svilupparsi nei terreni di cultura, anche nel più adatto di questi, quale sarebbe il gelosio; ne concluse che la vitalità e la virulenza del diplococco, durante l'ulteriore sviluppo del processo flogistico diminuiscono gradatamente: attribuì la morte del diplococco all'acidità del mezzo ambiente.

Nessuno prima dello Stuerz nel 1904, aveva ricercato se la virulenza del diplococco avesse un andamento costante, e se esistesse un rapporto, più o meno intimo, fra la curva della virulenza e le manifestazioni cliniche della malattia.

Stuerz, adunque, inoculando dei topi bianchi con sputo di infermi in diversi periodi di malattia, notò che prima morivano gli animali inoculati con sputo di infermi gravi, e dopo quelli inoculati con sputo di infermi con decorso favorevole.

Da queste osservazioni concludeva che dalle ore in cui un animale sopravvive all'inoculazione si poteva prognosticare l'ulteriore decorso della malattia. Le sue ricerche si limitarono a pochi casi.

E' davvero grande l'importanza di questo studio, perocchè quando ci si trova di fronte a casi gravi, le condizioni generali dell'infermo non permettono talora lunghi ed accurati esami fisici; d'altronde la prognosi sembra dipendere da apprezzamenti sempre complessi e difficili ad essere portati ad esprimere un giudizio sintetico. In tali casi conoscere la virulenza dell'agente patogeno è di grande vantaggio.

Dato questo fatto, ho creduto opportuno controllare le ricerche dello Stuerz, ed aumentare, per quanto mi è stato possibile, il numero delle ricerche.

Trovato l'infermo affetto di polmonite, intraprendevo le ricerche sperimentali.

Onde ottenere uno sputo più puro che mi fosse stato possibile, facevo lavare la bocca più volte all'infermo e raccoglievo in una capsula del Petry bene sterilizzata il prossimo escreato che veniva emesso coi primi colpi di tosse.

Con le medesime cautele pesavo una certa quantità di sputo, ed aggiungevo altrettanta acqua distillata oppure soluzione fisiologica; immedesimavo bene la miscela sino ad ottenere una emulsione omogenea; ciò fatto ne iniettavo due grammi, ossia un grammo di escreato, sotto la cute del dorso o dell'addome di un topo bianco.

Gli animali così trattati erano ben custoditi sotto grandi imbuti di vetro e nutriti con pane bianco e latte. Segnavo l'ora della inoculazione e attendevo così la morte.

Appena morto l'animale, aperto il torace ne asportavo il cuore e col sangue in esso contenuto, facevo le debite ricerche microscopiche. Questo era il reperto:

Nei topi morti di setticoemia trovavo una vera cultura di diplococchi. Abbondanti si trovavano negli animali morti tra la 10ª e la 30ª ora, non molto abbondanti erano in quelli morti tra la 6ª e la 7ª ora; scarsi erano in quelli morti dopo due giorni. In quei topi poi che restavano in vita, uccisi dopo sei o sette giorni, qualche volta trovavo pochi diplococchi nel sangue, altre volte questi mancavano per quanto ne facessi minuziosa ricerca.

I topi scelti erano di media grandezza, del peso di 25-30 grammi; tutti press'appocò uguali, per mantenere costante il termine di paragone.

Ho studiato quaranta casi di polmonite, dei quali ho riportato minutamente tutta la storia clinico-sperimentale.

Ogni infermo era studiato dal giorno in cui si presentava all'ospedale, sino al giorno in cui il topo più non reagiva alle inoculazioni, pure contenendo lo sputo qualche diplococco.

Ogni giorno, col metodo su esposto, venivano ripetute le ricerche durante l'acme del processo pneumonico sino a che la virulenza si manteneva discretamente alta; poi, quando questa cominciava ad accentuare nettamente la sua linea discendente, le ricerche erano praticate nei giorni alterni o anche ogni tre giorni.

La durata della malattia dei topi in complesso oscillava fra le 7 e le 50 ore; in generale quei topi che dentro questo limite di tempo non morivano, restavano ulteriormente all'inoculazione. Solo in tre casi ho avuto la morte dei topi dopo tre giorni; nel sangue si trovarono scarsi diplococchi.

Vediamo ora più da vicino il contegno della virulenza dello sputo sistematicamente durante l'evoluzione del processo morboso.

E' da notare che in tutti i singoli casi, il decorso della virulenza presenta un massimo sin dal primo sputo, subisce qualche leggera oscillazione nei primi giorni e poi verso il 4° giorno di malattia dimostra una spiccata tendenza alla discesa, tranne in quei casi che terminano con esito letale.

Dai caratteri obbiettivi macroscopici nessun criterio possiamo trarre sulla maggiore o minore virulenza degli sputi; durante le mie ricerche, infatti, parecchie volte ho potuto constatare che sputi perfettamente rugginosi o anche manifestamente sanguigni erano alcune volte virulentissimi, altre invece davano luogo a scarsa reazione. Neppur l'esame microscopico denota la virulenza dello sputo; questa, infatti, non dipende dalla quantità di diplococchi che si possono trovare nell'escreato. Per maggiore chiarezza ho riunito le mie ricerche in 3 categorie.

In una prima ho annoverato tutti quei casi finiti con esito letale.

In una seconda quelli decorsi con sintomi locali e generali molto gravi ma che finirono con la guarigione.

In una terza, infine, quei casi decorsi molto favorevolmente.

Nel primo gruppo sono compresi 7 casi; in tutti gl'infermi si ebbe l'esito letale; la virulenza dell'escreato in 5 oscillò costantemente tra le 8 e le 7 ore.

Di questi riporto solo 3 casi a scopo di brevità:

il 1° morto in 5ª giornata;

il 2° morto in 7ª giornata;

il 3° morto in 13ª giornata.

Al secondo gruppo appartengono 21 casi decorsi con fenomeni molto gravi: la prognosi era incerta; la virulenza oscillò dalle 10 alle 13 ore, ma in seguito andò lentamente decrescendo; fra questi solo 3 casi presentarono qualche anomalia nella curva della virulenza. Quattro storie cliniche appartenenti a questo gruppo saranno riportate in fine: IV, V, VI, VII.

Nella terza categoria infine che compendia 12 casi, la virulenza raggiunse la 16ª-18ª ora, poi rapidamente andò decrescendo sempre nei giorni successivi. Gl'infermi guarirono presto, in parte dopo 5 giorni, in parte dopo 7 giorni, non presentando sintomi gravi nè locali nè generali.

Ne fanno fede le tre storie riportate: VIII, IX, X.

Da quanto ho osservato si può facilmente porre in evidenza che la curva della virulenza dello sputo presenta una spiccata tendenza alla discesa in infermi in cui il processo decorre tipicamente, ossia si localizza in un lobo polmonare senza diffondere o migrare in altre parti sane.

Ora dunque il permanere della virulenza allo stesso livello per molti giorni si deve considerare come una esacerbazione relativa di essa; in conferma di ciò, si ha la diffusione del progresso in altre zone polmonari sane.

Vediamo, infatti, nel 4° caso ha virulenza è di 11 ore, tale rimane per 5 giorni; il processo si diffonde in XII giornata.

Lo stesso notasi nel 5°: l'infermo è affetto da polmonite del lobo superiore ed inferiore di destra; la virulenza dello sputo è di 13 ore, tale si mantiene per alcuni giorni e in IV giornata si ha diffusione del processo al lobo superiore sinistro. Altre volte si nota che le esacerbazioni della virulenza sono assolute e allora risulta più evidente il nesso causale fra aumento di virulenza e diffusione del processo pneumonico.

***

L'andamento della temperatura nella polmonite non sempre va parallelo con la diffusione del processo nei distretti sani del polmone; sarebbe quindi poco sicura questa guida se dovessimo utilizzarla come mezzo diagnostico. Parecchie osservazioni ho potuto riunire in proposito; due ne accenno.

Nel 4° caso da me riportato, alla IX giornata si ha diffusione del morbo dal lobo inferiore sinistro al lobo superiore: la temperatura si mantiene pressochè costante; anzi, se consideriamo bene, accenna a diminuire di qualche

decimo di grado. Nell'inferma n. 5 è colpito il lobo inferiore e superiore del polmone destro, in IV giornata si ha migrazione del processo al lobo superiore sinistro senza elevazione di temperatura.

Sia che la temperatura mostri una crisi netta, sia che vada scomparendo per lisi, il contegno della virulenza nello sputo segue un andamento sempre uniforme, ovvero diminuisce lentamente senza alcuna crisi, solo qualche volta mi è capitato di notare una discesa alquanto rapida, ma giammai una vera crisi.

Questo fatto farebbe pensare che la crisi della temperatura sarebbe dovuta non alla diminuzione di virulenza dell'agente patogeno. ma ai poteri di difesa lentamente accumulatisi nell'organismo, tanto più che l'escreato si conserva ancora discretamente virulento anche dopo la guarigione.

A questo processo di ricerche, certamente potrebbero attribuirsi parecchie sorgenti di errori, però è sorprendente il fatto della uniformità dei risultati in più di trecento inoculazioni: si è quindi autorizzati a ritenere che tali errori non abbiano grande importanza.

Ed ora, dunque, dopo avère constatato i suddetti risultati, vediamo quale utilità possiamo trarre dall'applicazione pratica del metodo di ricerca:

1° Il topo bianco è recettivo ed in grado di indicare con precisione la virulenza dello sputo pneumonico.

2° Dall'azione che esercita sul topo bianco lo sputo pneumonico, si può dedurre un rapporto netto tra la virulenza del diplococco ed il decorso del processo morboso sull'uomo, specialmente nelle diffusioni di esso.

3° Polmoniti che terminano con esito letale, sono caratterizzate da una virulenza alta del diplococco dedotta dalla durata in vita del topo dopo la inoculazione da 7 a 9 ore. Polmoniti che decorrono con sintomi gravi, da una virulenza che oscilla dalle 10 alle 13 ore. Polmoniti a decorso leggero da una virulenza che va dalle 16 alle 20 ore.

4° Dato che la virulenza dello sputo si mantiene alta anche dopo la crisi termica, si può chiaramente asserire che la causa di detta crisi non deve attribuirsi alla attenuazione della virulenza dei germi.

5° Le diffusioni del processo pneumonico in parti sane del polmone sono precedute da esacerbazioni assolute o relative della virulenza del diplococco, onde possono essere diagnosticate prima ancora che la clinica possa fornirci i dati semeiologici.

6° Il saggio della virulenza dello sputo può essere utilizzato come dato prognostico.

I. — *Pulmonite del « lobo inferiore sinistro ». Esito letale.*

S.... M...., anni 80, calzolaio. Nessuna tabe ereditaria. Nel 1876 ebbe sifilide, non fece una cura adeguata; da 15 anni lesioni sifilitiche del midollo spinale e del cervello. L'8 gennaio fu colto da brividi, tosse e dolore puntorio alla mammella sinistra, ne seguì febbre alta; i fenomeni si fecero più intensi, per cui il 19 fece ricorso all'ospedale. Discreto bevitore.

Esame obbiettivo. — Costituzione scheletrica regolare, masse muscolari flaccide atrofiche, paresi dell'arto superiore ed inferiore di destra, notevole disartria.

Mese e giorno	Dies morbi	T	R	P	Ricerche sperimentali	Sintomi clinici
Genn. 9	II	39.2 39.4 39.2	40 superf.	36 molle aritmico	Due topi muoiono all'8ª ora. Nel sangue pochi diplococchi.	Cianosi delle labbra. Sputo scarso emorragico, decubito passivo, stato stuporoso. Epatizzazione del lobo inferiore di sinistra, fremito vocale tattile diminuito, soffio bronchiale, toni cardiaci molto deboli, ottusità cardiaca aumentata alla base, debordo dal lato destro dello sterno.
» 10	III	38.5 38 37.9 38.6 37.4 37.2	40 superf.	100 molle	Due topi muoiono all'8ª ora. Pochi diplococchi nel sangue.	Persiste lo stato grave, delirio nella notte, albumina nelle urine.
» 11	IV	37.8 38 38.4 38.7 38.5	40 superf.	110 molle	Due topi muoiono alla 7ª ora. Pochi diplococchi.	Stato allarmante, condizioni generali peggiorate, delirio, albumina nelle urine.
» 12	V	37 37.6 38 37.3 37.2 37.6	50 superf. interciso	110 molle	Due topi muoiono dopo 7 ore. Scarsi diplococchi.	Il processo si è diffuso a destra, all'altezza della scapola destra ottusità, rantoli crepitanti, fremito vocale tattile rinforzato, toni del cuore debolissimi e delirio, meteorismo ed edemi della parete addominale. Alle ore 13 muore.

Gravissimo si presenta il quadro clinico sin dal primo giorno, i diplococchi hanno una virulenza molto alta, e questa mantiene una curva sempre crescente, non ostante le oscillazioni della temperatura tra i 38-37 gradi.

I risultati dell'autopsia sono i seguenti: Epatizzazione grigia del lobo inferiore di sinistra, epatizzazione rossa del superiore di destra, pleurite purulenta di sinistra; pericardite e meningite diplococcica purulenta, dilatazione acuta del cuore, arteriosclerosi diffusa.

II. — *Pulmonite « bilaterale ». Esito letale.*

V.... G...., anni 30, cuoco. Nulla dal lato anamnestico; non luetico nè venereo, discreto bevitore, non fumatore. Malaticcio fin dall'infanzia, con tosse e catarro; dall'età di 20 anni, quando si arruolò come guardia di finanza, fino ad oggi, è stato malato cinque volte con polmonite e tre volte con pleurite secca. L'ultima pleurite l'ha avuta in gennaio ed è uscito il 17 da Santo Spirito. Ieri, 31 gennaio, alle 14, fu colto da brivido di freddo intensissimo, da cefalea con vomito che continua tutt'ora. Ha avuto anche epistassi e rachialgia intensa.

Esame obbiettivo. — Statura regolare, nutrizione generale scadente, masse muscolari flaccide, cicatrici numerose al collo e agli inguini per ghiandole suppurate. Lingua impatinata, alvo regolare, appetito diminuito. Leggera cianosi.

Mese e giorno	Dies morbi	T	R	P	Ricerche sperimentali	Sintomi clinici
Febbr. 1	II	39.7 39.5 39.4 39.1 39	40	120 molle	Un topo muore dopo 16 ore. Molti diplococchi.	A sinistra, nella fossa sopra-spinosa, suono ridotto, respiro soffiante, in basso rantoli a grosse bolle; anteriormente rantoli a piccole bolle inspiratorii ed espiratorii; alla base e posteriormente suono timpanico marcato e soffio bronchiale. Anteriormente alla base del torace destro suono fortemente ridotto. Soffio bronchiale. Cuore deborda a destra al IV spazio. Albumina tracce.
» 2	III	39 38.7 39.5 38.8	32	112 molle	Un topo muore dopo 9 ore. Molti diplococchi.	Vomita, ed ha epistassi abbondanti.
» 3	IV	39.2 39	32	132 molle	Un topo muore dopo 8-9 ore. Molti diplococchi.	A sinistra, l'ottusità si estende sino all'angolo della scapola, su questa regione soffio bronchiale e dei rantoliti risonanti inspiratorii a piccole bolle. Non si palpa il fremito vocale, perchè l'infermo è afono.
» 4	V	39.2 39.6 38.6	32	132 molle	Un topo muore dopo 9 ore. Numerosi diplococchi.	Faringe arrossata. Vomito.
» 5	VI	38.6 39 38 3 59	30	132 molle piccolo	Un topo muore dopo 8 ore. Numerosi diplococchi.	Condizioni generali assai gravi. Albumina nelle urine.
» 6	VII	38.7 38.8	36	144	Un topo muore dopo 8 ore. Numerosi diplococchi.	Alle 19 muore.

Autopsia. — Pleurite cronica adesiva bilaterale. Pulmonite totale sinistra allo stadio di epatizzazione grigio-rosso; a destra epatizzazione grigia del lobo medio. Tumore acuto di milza. Nefrite acuta infettiva.

Sunto dei risultati. — Gravissimo il decorso di questo processo morboso. La virulenza del diplococco in prima giornata sembrava molto scarsa, quando rapidamente arriva ad una intensità estrema e progredisce nella sua ascesa alla VII giornata in cui avviene l'esito letale.

III. — *Pulmonite in tutto il « polmone sinistro ». Esito letale.*

O.... V...., anni 52, contadino. Nulla dal lato ereditario. Ha sofferto malaria. Ha avuto *proctite*; non venereo nè sifilitico, non bevitore. Il 13 febbraio, sulla sera, in pieno benessere, è stato colto da febbre senza brivido, da dolore all'ipocondrio di sinistra, dolore che si è diffuso posteriormente e anteriormente sotto la mammella, ne seguì cefalea e tosse, accompagnata da espettorato rugginoso.

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico regolare, musculatura flaccida, nutrizione generale deficiente, stipsi, lingua impatinata, anoressia.

Mese e giorno	Dies morbi	T	R	P	Ricerche sperimentali	Sintomi clinici
Febbr. 15	III	39.6 39.9 39.6	60 superf.	120 molle	Un topo muore dopo 12 ore. Molti diplococchi.	Ottusità in tutto l'ambito polmonare di sinistra, fremito vocale tattile rinforzato; soffio bronchiale poco marcato, rantoli subcrepitanti al versante posteriore e specialmente al lobo inferiore di sinistra.
» 16	IV	39.6 35.2 39.6 39.7	60 superf.	120 molle	Un topo muore dopo 12 ore. Molti diplococchi.	......
» 17	V	39.4 39.7 38.8	54 superf.	120 molle	Un topo muore dopo 11 ore. Molti diplococchi.	Persiste l'ottusità, soffio bronchiale netto in tutto l'ambito polmonare di sinistra, le condizioni del malato sono gravi, diarrea.
» 18	VI	39.4 38 38.6 38.4	40 superf.	132 molle	Un topo muore dopo 13 ore. Molti diplococchi.	Soffio bronchiale, diarrea.
» 19	VII	37.6 37 38.6 39.3	40 superf.	88 vuoto regolare	Un topo muore dopo 13 ore. Molti diplococchi.	Qualche rantolino. Sputo muco-purulento, soffio bronchiale, un po' migliori le condizioni apparenti dell'infermo. Albumina nelle urine.
» 20	VIII	38.4 38.1	40	100 molle	......	......
» 21	IX	37.6 37.4 37	36	120 molle	Un topo muore dopo 10 ore. Molti diplococchi.	Numerosi rantoli disseminati a piccole bolle, soffio bronchiale.
» 22	X	38.6 38.4 38.5	36	128 molle	Un topo muore dopo 10 ore. Molti diplococchi.	Persistono gli stessi sintomi all'ascoltazione, le condizioni dell'infermo si sono peggiorate.
» 23	XI	38.9 37.9 38.4	40	100 molle	Un topo muore dopo 9-10 ore. Scarsi diplococchi.	Cuore toni deboli.
» 24	XII	38.5 39.5 37.3	60 superf.	136 molle	Un topo muore dopo 8 ore. Scarsi diplococchi.	Delirio, l'infermo è prostrato di forze, le sue condizioni sono gravissime.
» 25	XIII	..	..	..	......	Alle 3 muore.

Gravissimo l'andamento clinico di questo caso. La virulenza del diplococco che al VI giorno tendeva a diminuire, di qualche poco, al IX aumenta e rapidamente si fa altissima, sino a raggiungere il suo massimo di 8 ore alla XII giornata. L'esito letale avviene la notte del giorno seguente, durante la fase risolutiva del processo.

Autopsia. — Epatizzazione grigia di tutto il polmone sinistro, dilatazione acuta del cuore, milza tumefatta mollissima che si spappola tra le dita. Congestione dei reni. Arteriosclerosi.

IV. — *Polmonite « del polmone sinistro inferiore e superiore ».*

G..... D....., di anni 52. Nulla dal lato ereditario. Bevitore, venereo 14 anni fa. Ha avuto un favo. Ha avuto 6 figli di cui 5 morti in tenera età. Dall'età di 18 anni ha tosse; da 6 mesi debolezza generale, diminuzione della vista; il 19 dicembre si è ammalato con brivido cui seguì tosse, febbre alta, affanno, diarrea, anoressia.

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico regolare, masse muscolari bene sviluppate, pannicolo adiposo scarso.

Mese e giorno	Dies morbi	T	R	P	Ricerche sperimentali	Sintomi clinici
Dicem. 26	VIII	37 38 39.2 38.7 33.5	40 superf.	80 piccolo vuoto	Due topi muoiono dopo 11 ore. Molti diplococchi.	Dispnoico, pomelli cianotici. In tutto l'ambito toracico rantoli secchi sibilanti. Nel polmone sinistro, numerosi rantoli umidi a bolle piccole e medie specialmente inspiratorii per tutto il versante posteriore. In basso suono molto ridotto. Anteriormente si ascoltano piccoli rantoli dappertutto. Toni cardiaci deboli. Nell'urina, tracce di albumina. Sputo rugginoso.
» 27	IX	38 38.3 39 38	40 superf.	30 piccolo vuoto	Due topi muoiono tra la 10ª e l'11ª ora. Molti diplococchi.	Persiste riduzione di suono nel torace posteriore sinistro. Sputo rugginoso.
» 28	X	38.2 38.5 38.9 38.2	36	72 molle	Due topi muoiono tra la 10ª e l'11ª ora. Molti diplococchi.	Nel polmone sinistro posteriormente in basso ottusità e soffio bronchiale dappertutto, rantoli subcrepitanti e crepitanti inspiratorii. Sputo rugginoso.
» 29	XI	38 39 39	36	120 molle discreto	......	Nel polmone sinistro posteriormente rantoli umidi inspiratorii ed espiratorii a grosse e medie bolle; in alto il respiro è soffiante, rantoli subcrepitanti inspiratorii, il suono è ottuso, il fremito rinforzato.
» 30	XII	37.9 37.4 38 38.4 38.7	36	116 aritmico	Due topi muoiono dopo 12 ore. Molti diplococchi.	......

Mese e giorno	Dies morbi	T	R	P	Ricerche sperimentali	Sintomi clinici
Dicem. 31	XIII	38 38.9 38 39	34	112 molle	Due topi muoiono dopo 11-12 ore.	Rantoli umidi nell'ambito polmonare posteriore sinistro - a piccole bolle inspiratorie non risonanti, sputo rugginoso, in alto soffio bronchiale, la cianosi è diminuita.
Genn. 1	XIV	37.5 37.5 36.9	34	112 molle	Due topi iniettati muoiono dopo 12 ore. Molti diplococchi.	Nell'ambito posteriore di sinistra suono meno ottuso, non soffio bronchiale, inspirazione debole, espirazione debole soffiante, numerosi rantoli inspiratorii.
» 2	XV	36.9 36.6 36.5 37 38	30	60 raro	Due topi muoiono dopo 11 ore. Molti diplococchi.	Persiste l'ottusità, rantoli subcrepitanti nella regione posteriore sinistra sottoclavicolare, delirio nella notte.
» 3	XVI	37.9 37.8 37.7	30	75 piccolo molle	......	Rantoli a grosse bolle ove era l'ottusità.
» 4	XVII	36.7 36.6 36.4 36.3	28	72 piccolo ritmico	Due topi muoiono dopo 13 ore. Molti diplococchi.	......
» 5	XVIII	36.3 36.2	24	70	......	Risoluzione del processo, migliorate le condizioni generali, però molto debole.
» 6	XIX	36.7	..	..	......	......
» 7	XX	36.2	18	70 buono	Un topo muore dopo 24 ore. Molti diplococchi.	......
» 3	..	..	..	..	......	......
» 20	..	..	..	..	Un topo non muore. Non diplococchi nel sangue.	......
» 23	..	..	..	..	......	Esce guarito.

Molto grave il quadro clinico, diffusione del processo al XII giorno, risoluzione al XVII giorno, alta la virulenza del diplococco e tale si mantiene parecchi giorni dopo la crisi in rapporto alle condizioni gravi dell'infermo, nonostante la temperatura fosse scesa al normale. Il processo si diffonde a tutto il polmone sinistro sin dai primi giorni di malattia.

V. — *Polmonite « lobo superiore e inferiore destro con diffusione al lobo superiore sinistro ». Guarigione.*

C..... M....., di anni 89. Donna di casa. Martedì 3 gennaio sulla sera è stata presa da febbre con brividi e dolore intenso al costato sinistro. La febbre si è mantenuta sempre continua ed è stata accompagnata da scarso espettorato striato di sangue. Da quel giorno ha difficoltà nel respirare, tosse fastidiosa e cefalea.

Esame obbiettivo. — Statura piccola, nutrizione generale deficiente. Appetito scarso, lingua impatinata, diarrea.

Mese e giorno	Dies morbi	T	R	P	Ricerche sperimentali	Sintomi clinici
Genn. 6	IV	38.7 36.4 38.5 38.1	46 superf.	90 molle	Un topo muore dopo 13 ore. Molti diplococchi.	Suono ridotto su tutta la regione posteriore destra del torace. Respiro soffiante, rantoli umidi a piccole bolle inspiratorie in tutto l'ambito del polmone posteriormente. Anteriormente a destra suono ridotto, rantoli inspiratorii a piccole bolle e soffio bronchiale.
» 7	V	36 37.8 38 38.3 38.1	40 superf.	100 molle	Un topo muore dopo 12-13 ore. Molti diplococchi.	Persiste la riduzione di suono, scarsissimi sono i rantoli, netto è il soffio bronchiale Stato generale grave. Diarrea.
» 8	VI	37.9 38.8 37.7 37.5	40 superf.	106 molle	Un topo muore dopo 13 ore. Molti diplococchi.	Posteriormente a sinistra nella regione scapolare e ascellare soffio bronchiale e rantoli sonori. Non sputa.
» 9	VII	38 38.4	40 superf.	80 molle	......	......
» 10	VIII	37.6 37.9 38.1 38.6	36 superf.	80 molle	Un topo muore dopo 12-13 ore. Molti diplococchi.	Anteriormente d'ambo i lati rantoli subcrepitanti. Posteriormente a destra murmure vescicolare debole.
» 11	IX	38.7 37.9 37.6 36	30	30 molle	......	......
» 12	X	37 36.1 36.4	24	60 vuoto	Un topo muore dopo 16 ore. Molti diplococchi.	Persiste il respiro soffiante, nella fossa sotto claveare destra pochi rantoli secchi.
» 13	XI	37 36.1 37	20	64	......	......
» 14	XII	37 36.4 36.2	20	64	Un topo muore dopo 24 ore. Molti diplococchi.	Rantoli a piccole e medie bolle in tutto il torace. Risoluzione.
» 15	..	36	..	..	......	......
» 16	..	36	..	..	......	......
» 17	..	36	..	..	......	......
» 18	..	36	..	..	Un topo non muore. Qualche diplococco.	......
» 23	..	37 37.6	..	..	......	......
» 24	..	38 37.1	..	..	......	Elevazione di temperatura che scompare in seguito all'amministrazione dei sali di Karlsbad.
» 25	..	37.6	..	..	......	......
» 26	..	38	..	..	......	......
» 27	..	36	..	..	......	......
» 28	..	36	..	..	......	......

Alquanto irregolare l'andamento della temperatura. La virulenza è alta abbastanza e tale si mantiene, si ha diffusione del processo in VI giornata, ma poi tutto risolve bene.

In X giornata la virulenza diminuisce alquanto e scompare gradualmente dopo 7 giorni.

VI. — *Polmonite del « lobo inferiore destro »*.

S..... G....., di anni 28, muratore. Nulla dal lato ereditario. Ha un fratello affetto da nefrite cronica; di tanto in tanto ha sofferto qualche febbre durata pochi giorni, di cui però non sa descrivere nessun sintoma. Non venereo nè luetico; discreto bevitore. Il giorno 8 gennaio in pieno benessere è stato colto da brivido intenso, poi ne seguì febbre alta, cefalea, dolore epigastrico e tosse con sputo rugginoso, chiamò un sanitario, ma il 14 si presentò all'ospedale.

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico regolare, musculatura flaccida; pannicolo adiposo scarso. Appetito diminuito, stipsi, lingua impatinata. Erpes labialis all'angolo destro.

Mese e giorno	Dies morbi	T	R	P	Ricerche sperimentali	Sintomi clinici
Genn. 14	VI	38.9 38.9 39.8 39.9 38.8	44	112 molle	Iniettò due topi. Muoiono dopo 11 ore. Molti diplococchi.	Ottusità al lobo inferiore destro, fremito vocale tattile aumentato, rantoli subcrepitanti, qualche rantolo all'apice a med e bolle, sputo rugginoso, cefalea, forte dolore epigastrico, delirio. Cuore primo tono alla punta prolungato.
» 15	VII	38.7 39.2 39.4 39.7	44	112 molle	Due topi muoiono dopo 11 ore. Molti diplococchi.	Persistono invariati i sintomi. Lo stato dell'infermo è poco buono.
» 16	VIII	39.2 39.3 38 39	44	120 molle	Due topi muoiono dopo 12 ore. Molti diplococchi.	Cefalea intensa, tremore, stipsi, lingua fortemente impatinata, delirio, soffio bronchiale.
» 17	IX	38.3 38.4 38.7 38.6	40	112 molle	......	Migliori le condizioni generali, non più delirio, persiste l'erpes.
» 18	X	38 37.8 37 38 37.4 37.1	40	100 molle	Due topi muoiono dopo 16 ore. Molti diplococchi.	Respiro soffiante, qualche rantolo.
» 19	XI	37 36.2 36.4 37.2 37.7	36	100 buono	Due topi muoiono dopo 24 ore. Molti diplococchi.	Rantoli a piccole e medie bolle, ottusità meno marcata al lobo inferiore destro, scarso espettorato.
» 20	XII	36.9 36.2 36.4	30	96 buono	Due topi muoiono dopo 60 ore. Molti diplococchi.	Persistono numerosi i rantoli. Il primo tono alla punta è prolungato.
» 21	..	36.2	24	70	......	Entra in convalescenza.
» 22	..	36.2	24	70	Un topo muore dopo 40 ore. Scarsi diplococchi.	......
» 24	..	..	..	..	......	Cessa lo sputo.
» 28	..	..	..	..	......	Lascia la sala.

Abbastanza grave il quadro clinico; in rapporto all'alta virulenza che tale si mantenne sino alla IX giornata di malattia, stanno i sintomi generali che presentava l'infermo. Le condizioni dell'infermo migliorano sensibilmente il giorno IX, quando la virulenza tende a diminuire, non ostante che la temperatura oscilli intorno ai 38-39°.

VII. — *Polmonite del « lobo destro medio ». Guarigione.*

F..... R....., di anni 17. Nulla dal lato ereditario. Il sabato 11 febbraio, in pieno benessere, ha avuto brivido seguìto da febbre alta e dolore all'ipocondrio destro. Sputo emorragico abbondante e tosse.

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico regolare, masse muscolari bene sviluppate; nutrizione generale buona, lingua impatinata, anoressia, diarrea, erpes labialis.

Mese e giorno	Dies morbi	T	R	P	Ricerche sperimentali	Sintomi clinici
Febbr. 16	VI	38.5 39.5 39.1 40	24	90 molle	Un topo muore dopo 15 ore. Molti diplococchi.	Ottusità anteriormente in basso al torace destro, fremito rinforzato, nella linea ascellare anteriore rantoli crepitanti, in basso soffio bronchiale, cianosi.
» 17	VII	39.8 39.7 38.4	24	86 molle	Un topo muore dopo 15-16 ore. Molti diplococchi.	Persistono i sintomi suddetti, diarrea, sputo rugginoso.
» 18	VIII	38.3 38 38.4 38.3	20	80 molle	Un topo muore dopo 20 ore. Molti diplococchi.	Soffio bronchiale in tutto il lobo medio, non rantoli.
» 19	IX	37.7 37 37.5 37.1	20	80 molle	......	......
» 20	X	36.4 37.1 36.2	20	80 buone	Un topo muore dopo 24 ore Molti diplococchi.	Sputo muco-purulento, soffio meno marcato, qualche scarso rantolo a piccole bolle.
» 21	XI	36.3 36.2 36	20	80	......	......
» 22	XII	36.4 36.3	18	76	Un topo muore dopo 36 ore. Scarsi diplococchi.	Tosse, persiste un po' di dolore all'ipocandrio di destra, numerosi rantoli, risoluzione, sputo scarso.
» 25	..	..	..	..	Un topo non muore. Non diplococchi.	Buone le condizioni dell'infermo.
» 25	..	..	..	..	......	......
Marzo 5	..	..	..	..	......	Lascia la sala guarito.

Non ostante la temperatura alta e le condizioni apparentemente gravi dell'infermo in VI giornata, quando entra all'ospedale, la virulenza è poco alta, dopo le condizioni rapidamente migliorano in rapporto alla diminuzione della tossicità del diplococco.

VIII. — *Polmonite del « lobo inferiore sinistro ». Guarigione.*

G..... V..... S....., di anni 45, muratore. Nulla dal lato ereditario. Ha sofferto malaria qualche anno fa, ha fatto cura di chinino con buon esito. Non venereo nè sifilitico, discreto bevitore. La sera del 29, dopo essersi esposto al freddo, è stato preso da brivido, seguì febbre modica, cefalea e dolore puntorio sotto la mammella sinistra; il dolore si esacerbava cogli atti respiratori e nello sforzo della tosse

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico regolare, masse muscolari bene sviluppate, nutrizione generale discreta, non cianosi, lingua impatinata; appetito diminuito, alvo regolare.

Mese e giorno	Dies morbi	T	R	P	Ricerche sperimentali	Sintomi clinici
Dicem. 31	II	38.6 37.8 38.4	40	84 molle	Inietto due topi alle ore 15. Muoiono dopo 15 ore. Molti diplococchi nel sangue dei topi.	Sputo zucchero d'orzo, ottusità al lobo inferiore sinistro, fremito vocale tattile aumentato, rantoli crepitanti, lieve affanno, toni cardiaci deboli.
Genn 1	III	37.4 37.8 37.4	40	84 molle	I topi iniettati muoiono dopo 15 ore. Molti diplococchi.	Soffio bronchiale netto, non rantoli, condizioni generali buone.
» 2	IV	37.5 37.4	36	80 molle	Due topi muoiono alla 20ª ora. Molti diplococchi.	Sputo color zucchero d'orzo.
» 3	V	37.2 36.3 36.6	36	80 molle	I topi muoiono dopo 24 ore. Molti diplococchi.	Persiste l'ottusità, lo sputo diviene mucopurulento, si ode all'ascoltazione qualche rantolo. L'infermo entra in convalescenza.
» 4	VI	36	26	70 ritmico buono	......	Scarso lo sputo, pochi rantoli.
» 5	..	36.2	20	70 buono	Un topo iniettato non muore. Ucciso dopo sei giorni, non si trovano diplococchi nel sangue.	L'infermo sta bene, si alza. Scompare lo sputo.
» 6	..	36.2	..	..	......	......
» 7	..	36.2	..	..	......	......
» 8	..	36.2	20	..	......	Lascia la sala.

Molto leggero il quadro clinico, la risoluzione si fa rapida al V giorno di malattia, in rapporto alla scarsa virulenza dei diplococchi, virulenza che scompare rapidamente al VII giorno, non ostante la grande quantità di diplococchi contenuti negli sputi nei primi giorni di malattia.

IX. — *Polmonite del « lobo inferiore sinistro ». Guarigione.*

V..... C....., di anni 70, campagnuolo. Non venereo nè sifilitico, è stato sempre bene sino a due anni fa che si è ammalato di febbri malariche a tipo terzanario, ha fatto cura di chinino. Il giorno 18, in pieno benessere, ha avuto un leggero brivido seguito da febbre, tosse, espettorato rugginoso abbondante e dolore vago alla mammella sinistra.

Esame obbiettivo. — Conformazione regolare, pannicolo adiposo scarso, leggera cianosi, lingua impatinata, stipsi.

Mese e giorno	Dies morbi	T	R	P	Ricerche sperimentali	Sintomi clinici
Genn. 25	VIII	37.6 36.6 38.2	24	80 ritmico	Due topi muoiono tra 15-16 ore. Molti diplococchi.	Riduzione di suono al polmone sinistro dalla metà della scapola sino alla base, fremito vocale tattile leggermente aumentato, rantoli fini crepitanti a tre dita sotto l'angolo della scapola con soffio bronchiale espiratorio. In alto soffio più a distanza con rantoli a medie bolle. Espettorato leggermente rugginoso.
» 26	IX	37.7 36 36.4 37.4	24	80	Due topi muoiono dopo 16 ore. Molti diplococchi.	......
» 27	X	37.2 37 36	22	76	......	Persiste l'ottusità, mancano i rantoli, espettorato muco-purulento scarso.
» 28	XI	37.8 38 37	22	70	Due topi muoiono dopo 20 ore. Molti diplococchi.	......
» 29	XII	36 36.5	20	70	......	......
» 30	XIII	36.5 37 37.2	20	70	Un topo muore dopo 30 ore. Molti diplococchi.	Alvo regolare, lingua meno impatinata, soffio bronchiale.
» 31	XIV	37.1 36.2 37 36.8	20	70	......	Soffio bronchiale senza rantoli in una piccola zona sotto l'angolo della scapola. In tutto il resto del polmone verso il basso si ode ancora una espirazione soffiante con murmure vescicolare normale.
Febbr. 1	XV	36.7 36.5 37 37.2	18	70	Un topo muore dopo 46 ore. Scarsi diplococchi.	......
» 2	XVI	36.2 37 35.2	18	70	Un topo muore dopo 40 ore. Scarsi diplococchi.	Lingua ancora un poco impatinata, tosse con espettorato muco-purulento, rantoli di ritorno.
» 3	XVII	37 37.2	18	70	......	Rantoli disseminati a piccole e medie bolle.
» 4	..	36.3 36.2	..	70	Un topo muore dopo 3 giorni. Non diplococchi.	Convalescenza.
» 8	..	..	..	..	......	Lascia la sala dell'ospedale.

Leggero il caso clinico, risoluzione ritardata, la virulenza è poco alta e tende a discendere rapidamente nei giorni di degenza all'ospedale.

X. — *Polmonite del « lobo inferiore sinistro ». Guarigione.*

S..... E....., di anni 34, fabbro-meccanico. Non venereo nè sifilitico, discreto bevitore, è stato sempre bene. Il giorno 22, in pieno benessere, è stato colto da forte brivido, ne seguì febbre alta e il giorno dopo dolore all'ipocondrio sinistro, dolore che nei giorni successivi si è trasportato in alto e posteriormente. Tosse insistente con espettorato rossastro. Affanno e cefalea.

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico regolare, masse muscolari sviluppate, pannicolo adiposo discreto, condizioni generali buone, lingua impatinata, appetito scarso, stipsi.

Mese e giorno	Dies morbi	T	R	P	Ricerche sperimentali	Sintomi clinici
Genn. 28	VII	37.6 36 5 36	32	84 molle	Due topi muoiono dopo 18 ore. Molti diplococchi.	Polmone sinistro: Ipofonesi timpanica da due dita in sopra l'angolo inferiore della scapola sino al margine polmonare inferiore, si estende all'esterno sino alla linea ascellare media. Rantoli a piccole e medie bolle risonanti in basso, più in alto soffio bronchiale dolce verso la colonna vertebrale; più forte verso l'esterno e sotto l'angolo della scapola, dove si ascoltano finissimi rantoli crepitanti inspiratorii e soffio bronchiale.
» 29	VIII	37.2 37.4 36 36	32	84 molle	......	......
» 30	IX	37 36.8	32	80 molle	Due topi muoiono dopo 24 ore. Molti diplococchi	Persiste ma indeterminato il soffio bronchiale sotto la scapola con rantoli a piccole bolle.
» 31	X	36.2 36.4	24	70 buono	......	......
Febbr. 1	XI	36 36	20	70	Un topo muore dopo 40 ore.	Rantoli disseminati, sputo muco-purolento.
» 2	XII	36.2	13	60 molle	......	Sfregamento pleurico alla base del polmone sinistro.
» 6	..	36	..	..	Un topo muore dopo 42 ore. Ucciso si rinvengono scarsi diplococchi nel sangue.	Cessa ogni rumore di sfregamento, qualche rantolo scarso, manca lo sputo.
» 11	..	..	..	..	......	Lascia l'ospedale.

Il decorso di questo caso è leggero, entra nell'ospedale in VII giornata, quando il processo entra in risoluzione, la virulenza è scarsa e scompare al XXII giorno; in XII giornata si manifesta una leggera pleurite di brevissima durata.

LAVORI CONSULTATI

1. Klein. *Ein Beitrag zur Kenntniss des Pneumococcus.* — Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1884, n. 30.
2. Fränkel *Bakteriologische Mittheilungen.* — Zeitschs. f. klin. Med. Bd. X, 1886. Heft 5, n. 6, Bd. XI. 1886, Heft 5, n. 6.
3. Netter. *Du microbe de la pneumonie dans la salive.* — Compt. rend. hebdom. des séances de la Soc. de Biolog., 1887, n. 34-4-11.
4. Patella. *Ricerca batteriologica sulla polmonite.* — Atti della R. Accademia medica di Roma, anno XV, vol. IV, Serie II, 1889.

Guarnieri. *Studio sulla etiologia della polmonite.* — Atti della R. Accademia med., 1888, vol. IV, Serie II.

Stuertz. Università di Berlino. *Ueber Sputum-Virulenz-Prüfungen im Verlauf der Croupösen Pneumonie und über der prognostische Verwertung der Virulenzecurve*, 1904, Zeitschrift für klinische Medicin.

IV.

Metodi di ricerca delle fibre elastiche nell'espettorato

per il dottor CARLO BRUNETTI.

Sebbene oggidì la ricerca delle fibre elastiche nello sputo non abbia più quell'importanza diagnostica che aveva molti anni indietro, prima cioè della scoperta del bacillo di Koch, pure, quando occorre conoscere il grado della lesione anatomica polmonare, astrazione fatta dalla natura, il reperto delle fibre elastiche è senza dubbio la prova più certa e manifesta del processo distruttivo del parenchima polmonare stesso.

Trovo opportuno qui subito ricordare che allorquando una polmonite lobare acuta non risolve favorevolmente, ma invece in qualche punto ha luogo necrosi, disfacimento od anche ascesso, le fibre elastiche sono il *primo* e possono continuare per un certo tempo ad essere l'*unico* indizio diagnostico di queste gravi complicazioni della malattia.

Comunemente le fibre elastiche si riscontrano nell'espettorato di gravi lesioni polmonari: tubercolosi nel periodo cavitario, bronchiettasie, ascessi del polmone, bronchiti putride, cangrena polmonare, infarto.

Jaksch già da molto tempo comunicò di aver trovato le fibre elastiche anche nella polmonite lobare, in rapporto, secondo l'autore, a piccoli focolai distruttivi del processo stesso; recentemente il Gatti e il Ronzoni hanno confermato tale reperto.

Invece nella cangrena polmonare detto reperto talvolta è negativo per la pre-

senza di un fermento dimostrato dal Filhene, analogo alla tripsina, capace di dissolvere le fibre. Escherich e Devoto avrebbero rinvenuto questo fermento, però dotato di minor attività, nello sputo di individui tubercolosi.

Il Ronzoni le avrebbe altresì riscontrate nell'enfisema, in cardiopatici con iposistolia, nelle bronco polmoniti, nel diabete mellito, nel qual caso potè escludersi la natura tubercolare della lesione polmonare.

Prima di eseguire qualsiasi ricerca ho voluto controllare se il metodo del Fenwich, comunemente in uso, ci desse garanzia dei risultati che si ottengono: ho voluto cioè vedere il comportamento di pezzi di polmone posti in liquido alcalino con l'azione del calore.

Ricordo qui sommariamente i caratteri microscopici delle fibre elastiche in un preparato per sfibramento. Esse appaiono costituite da sostanza omogenea, incolore, splendente, di alto potere rifrangente della luce e limitate d'ambo i lati da un contorno oscuro, netto, regolare. Esse sono della grandezza di 1-3 μ; hanno decorso onduloso, circonvoluto; presentano non di rado delle biforcazioni e si intrecciano e si intersecano in maniera abbastanza difficile a riconoscersi. Per la loro resistenza agli acidi e alcali sono differenziabili dalle fibre connettivali che hanno molti caratteri simili, possono però confondersi con i cristalli aciculari di acidi grassi, con fibre di lana, cotone e seta. Ma i cristalli di acidi grassi si sciolgono col calore trasformandosi in goccioline di grasso; le altre fibre, vegetali o animali, sebbene abbiano dei caratteri propri, pure non sono sempre nettamente differenziabili; solo con un poco di pratica facilmente si riconoscono. Talora, invece, fibre di residui alimentari rimasti tra i denti o nella bocca possono trarre in inganno, ma in tali casi esse sono più grossolane, non hanno aspetto tortuoso e serpeggiante, nè mai si vede la disposizione alveolare che è propria dei polmoni.

Esperienze proprie.

Come sopra ho detto, mi sono proposto di esaminare il comportamento del polmone sano od ammalato sottoposto al metodo di ricerca delle fibre elastiche nello sputo, adoperando la soluzione di potassa al 5 o 10 % e l'ebollizione o il termostato.

Ebollizione. — Di solito la ricerca delle fibre elastiche, come comunemente si esegue, consiste nel mescolare una certa quantita di espettorato (10-15 grammi) con egual quantità di liscivia di potassa al 10 per cento e facendo poi bollire sino a dissoluzione e schiarimento della miscela: ciò fatto si lascia sedimentare in un bicchiere a calice per 24 ore, poi si decanta il deposito, o si centrifuga; si prende infine un po' del fondo e si osserva al microscopio. Stabilito che per far avvenire la dissoluzione e il rischiaramento della miscela occorrono dai 10 ai 30 minuti, ecco come ho proceduto per gli esperimenti.

1° Ho asportato una porzione di apice o lobo polmonare di individuo morto con *apparato respiratorio sano*; dopo averlo tagliuzzato in pezzi più o meno regolari del volume inferiore ad 1 cmc., li ho lavati ben bene nell'acqua per togliere quanto più possibile il sangue ed il muco e poi li ho gettati in una capsula di porcellana con circa 10-20 cmc. di soluzione di potassa al 10 per cento.

Appena il tessuto polmonare viene in contatto con la soluzione alcalina, perde il colorito normale e diviene bruno o grigiastro. L'ebollizione deve essere modica e regolare e il liquido sovente agitato con una bacchettina di vetro. Si osserva allora che i brandelli vanno riducendosi di volume e perdono di consistenza, tanto che 10 minuti dopo, si vedono trasformati in piccole masse molli, grigiastre, abbastanza elastiche e distensibili. Prendendo uno di questi brandelli e sfibrandolo con due aghi su un vetro portaoggetti, guardando a piccolo ingrandimento si vede una elegante trama di fibre splendenti, omogenee, a bordi oscuri e netti, che limitano spesso delle cavità rotondeggianti o allungate. Qua e là degli accumuli non ben distinti costituiti da granuli oscuri, ammassi giallastri e ocracei e *detritus*. Esaminando con ingrandimento più forte (obb. 7, ocul. 3), si vedono le fibre ben distinte tra di loro, ma strettamente aderenti, intrecciate ed intersecate in ogni senso: si riconoscono quelle che dopo aver circondato una cavità passano a limitarne un'altra, si vede l'andamento tortuoso di esse e le estremità arricciate o biforcate.

I pezzi che hanno continuato l'ebollizione si assottigliano e si riducono di volume perdendo in consistenza ed elasticità, di modo che *dopo un quarto d'ora* lo sfibramento per apprestarne un preparato è più facile; si osserva inoltre che si vanno distaccando dei brandelli dalle parti più alterate. Al microscopio non vi sono differenze rimarcabili dalle già accennate, solo si nota che la trama o impalcatura è più alterata e disfatta; vi sono dei fascetti liberi costituiti da fibre riunite abbastanza saldamente, di maggior o minor lunghezza e delle fibre isolate: poi il solito *detritus* amorfo color giallo oro o bruno.

Continuando l'ebollizione si vedono quelle masse sempre più rimpicciolirsi fino a ridursi a dei granuli nerastri, grandi quanto una capocchia di spillo, i quali, schiacciandoli, si sgretolano; tutto ciò accade dai *20-30 minuti* di ebollizione. In questo tempo si vede che tutto il liquido è divenuto grigio-nerastro, tiene sospesi i detti grani e non vi sono più tracce di blocchi o masse, però vi sono natanti dei filamenti.

Centrifugando il liquido e osservando col microscopio il deposito non si riconosce più tessuto polmonare, solo fibre spezzettate che hanno perduto il primitivo splendore, i contorni non sono netti, nè presentano le estremità arricciate: mai ho ritrovato un aggruppamento di fibre da ricordare l' impalcatura di un alveolo. Un *detritus* granuloso, nerastro riempie abbondantemente il campo microscopico.

Più volte ho ripetuto detto esperimento con polmoni sani, e, salvo differenze minime di minuti, mai oltrepassando i 35 minuti, ho assistito sempre alla dissoluzione completa del tessuto.

Adoperando la soluzione al 5 % gli stessi fatti si osservano un poco più lentamente, dai 30 ai 45 minuti di ebollizione.

Tali risultati sono così importanti e così evidenti che non lasciano nell'animo il dubbio di un possibile errore e inesattezza, tanto più che concordano perfettamente con i risultati dei pezzi di polmone messi nel termostato.

***

Riguardo al comportamento dei polmoni malati, seguendo lo stesso procedimento, ho trovato quanto segue:

Il polmone affetto da *polmonite lobare* nello stadio di infiltrazione rossa e grigia si comporta press'a poco in modo eguale al normale: in un caso in cui si osservava l'avviamento all'esito in suppurazione, dopo un quarto d'ora di modica ebollizione il polmone si era ridotto in *detritus* omogeneo, informe.

Allo stesso modo nella *polmonite caseosa* ed *ulcerosa tubercolare* si ha una dissoluzione rapida in poltiglia.

In un caso di *infarto polmonare* non ho trovato diminuzione alcuna della resistenza della trama elastica, tranne che una parte, la quale si presentava di colorito grigio-giallastra.

Ritengo perciò che allorquando si rinvengono fibre elastiche durante un infarto polmonare, questo debba subire un disfacimento e disgregazione, trasformandosi in ascesso.

***

Termostato. — Dei pezzetti di polmone (4-5) lavato e tagliuzzato come sopra, vengono posti in una provetta contenente soluzione di potassa al 5 % era chiusa con batuffolo di ovatta; il termostato era tenuto a 37° centigradi.

Dopo 6 ore si vede il liquido di colorito più o meno roseo, e galleggianti alla superficie i pezzi di polmone divenuti oscuri. Togliendo il batuffolo si nota un distinto odore di colla, agitando la provetta si vede che i pezzi mantengono il loro aspetto, ma si vanno lacerando alla periferia: prendendo fra i polpastrelli si sente che dette masse non possiedono la primitiva consistenza e fanno aderire lassamente le dita. Con degli aghi si possono dissociare facilmente e facendone un preparato microscopico a piccolo ingrandimento si vede un ammasso di fibre intrecciantesi in ogni senso, costituenti una impalcatura ancora resistente: le fibre si presentano a contorni netti, molto rifrangenti alla luce, con estremità libere ritorte e arricciate: alcune cellule non riconoscibili e contenenti detritus incolore o giallo oro.

Dopo 12 ore. Il liquido è più torbido, l'aspetto dei blocchi è identico; la coalizione delle dita è diminuita; l'aspetto microscopico pressochè identico.

Dopo 24 ore. I pezzi di polmone si vedono ridotti a piccoli blocchi, alla periferia quasi trasparenti e da cui facilmente si distaccano dei brandelli. Al microscopio si vede nettamente l' impalcatura del tessuto elastico e le fibre che dopo aver contornato un alveolo si incrociano e ne delimitano un altro. Il parenchima è completamente scomparso, solo qua e là dei blocchi informi più o meno intensamente coloriti in giallo. Si vedono molte fibre completamente dissociate, più o meno arricciate e lunghe; talora sono raggruppate a fascetti.

Dopo 30 ore. Il liquido è più torbido, i pezzi di polmone sono più disfatti e più piccoli. Agitando la provetta dalla periferia dei blocchi si distaccano brandelli trasparenti che vanno al fondo. L'esame microscopico dimostra una dissociazione maggiore delle fibre elastiche.

Dopo 36 ore. Se si prende una provetta già agitata rimangono galleggianti scarsi brandelli e al fondo un abbondante deposito fioccoso più o meno bruno; agitando il liquido quei brandelli si disfanno maggiormente. Aspirato con una pipetta il fondo e osservato col microscopio si vedono fasci di fibre elastiche molto alterate nella rifrangenza e nettezza dei margini; ammasso granulare bruno cristalli di ematoidina che riempiono tutto il campo.

Dopo 42-48 ore. Se la provetta non è stata scossa antecedentemente, il liquido appare più o meno roseo, avente alla superficie una massa grigia, la quale ai minimi movimenti si discioglie e va al fondo intorbidando il liquido. Se invece la provetta è stata già agitata nelle ore antecedenti, tutto il polmone si trova ridotto ad ammasso grigio al fondo. Aspirando con unapi petta si vedono esili fiocchetti oscuri e detrito informe; al microscopio non si riconoscono fibre elastiche, ma solo qualche frustolino poco rifrangente, senza biforcazioni; altri elementi assolutamente irriconoscibili, detritus bruno e blocchi di cristalli giallo intenso.

Lasciando ancora per 24 ore in termostato, in complesso tre giorni, non si riconoscono nemmeno più quei sottili frustolini che presumibilmente erano di origine elastica; così pure l'odore di colla è del tutto scomparso.

Questa disgregazione e dissoluzione del tessuto polmonare avviene nello stesso tempo se il polmone è di bambino o di adulto.

Adoperando la soluzione di potassa al 10 % si osservano gli stessi fenomeni in periodo di tempo più breve e precisamente *dopo 24 ore* si vede quello sfioccamento dei pezzi di polmone come con l'altra soluzione alle 30-36 ore, e basta un giorno e mezzo per vedere dei corpicciuoli nerastri come carbonizzati, che si schiacciano premendoli alla parete della provetta e al microscopio nulla più è riconoscibile.

Riassumo qui i risultati delle osservazioni con polmoni affetti da varie malattie, avvertendo che mi sono servito della soluzione di potassa al 5 %.

La *polmonite lobare* nello stadio di infiltrazione rosso o grigio non presenta nulla di rilevante; nel caso già citato con avviamento all'esito in suppurazione il tessuto polmonare dopo 24 ore si presentava disgregato con fascetti e fibre elastiche molto alterate.

Nella *tubercolosi* i risultati sono stati incerti e vari; nella bronchite e peribronchite tubercolare non molto avanzata la dissoluzione avviene tra le 36-42 ore. Nella polmonite tubercolare senza formazione macroscopica di cavernule la distruzione ha luogo in 30 ore, allorchè esistono caverne dopo 24 ore, e talora anche prima, si vede un *detritus* amorfo e fioccoso, di cui non si poteva riconoscere nulla al microscopico.

Nell'*infarto emorragico* non esiste diminuzione alcuna della resistenza elastica.

Osservazioni.

Dai fatti sopra esposti mi pare evidente che il processo dell'ebollizione per la ricerca delle fibre elastiche nell'espettorato si debba completamente abbandonare o per lo meno modificare, giacchè l'azione prolungata (24 ore) della soluzione alcalina distrugge o altera quelle poche fibre che potrebbero trovarsi nell'espettorato. Questa ipotesi è confermata dal fatto che nelle comuni ricerche le fibre elastiche appaiono più pallide, non si rinvengono in fasci e molto raramente si vede la trama di un alveolo.

Inoltre è logico pensare che quando le fibre vengono espulse non sono staccate di recente dal parenchima polmonare e che, a causa del lento processo dissolutivo del polmone, sono prima alterate nella nutrizione, poi più o meno energicamente attaccate dall'ambiente alcalino del secreto ed essudato, dal fermento triptico del Filhene che è capace di disgregarle e che non è esclusivo della cangrena polmonare.

Date quindi queste alterazioni e modificazioni, esse non possiedono più quel grado di vitalità che le è proprio e l'azione ulteriore della potassa le deve notevolmente danneggiare.

Qualcuno può obbiettare che tuttavia con quel processo sono state rinvenute fibre elastiche nell'espettorato. Non contrasto tale affermazione, ma l'esperienza di molti professori e colleghi d'ospedale non è favorevole a tale ricerca, sia perchè prima di avere un risultato positivo hanno dovuto ripetere la prova 3 o 4 volte, sia perchè più spesso riesce negativa o al massimo con la visione di frustolini di fibre isolate senza i caratteri propri, non ostante che l'esame fisico dimostrasse l'esistenza di una cavità.

***

Come risultato delle numerose ricerche eseguite, per procedere all'esame delle fibre elastiche nell'espettorato consiglio di mettere una certa quantità del materiale

con ugual parte di soluzione di potassa 5 % e fare una ebollizione modica per soli 5-10 minuti, ritenendo quest'ultimo come tempo massimo.

In tal modo non si ha uno schiarimento completo della miscela, ma d'altra parte siamo sicuri che le fibre elastiche presumibilmente esistenti non soffrono una dissoluzione. Raffreddato il liquido si centrifuga, e dal deposito si fanno preparati microscopici. Con tal procedimento piuttosto rapido le fibre elastiche conservano le loro proprietà e risaltano per la loro rifrangenza, gli altri elementi, leucociti, cellule purulenti, muco, corpi estranei sono ridotti in detritus non bene riconoscibile. Consiglio inoltre non limitarsi mai ad esaminare un solo preparato, e piuttosto che osservarlo a lungo è meglio scorrere 3-4 preparati, perchè le fibre elastiche quando sono presenti, risaltano a prima vista all'osservatore.

Un altro procedimento che pure mi ha permesso di scoprire la presenza delle fibre elastiche è il seguente. Si prendono delle porzioni dei blocchi o lenticchie di sputo e si pongono su un porta oggetti, schiacciandole con altri porta oggetti in modo da ottenerne 4-5-6 preparati aventi ognuno un sottile strato. Dopo averli essiccati all'aria o al calore vi si fa cadere una goccia di soluzione di potassa caustica al 5 % ricoprendo con copri-oggetti grandi. In tal modo il preparato si rischiara, e avendone già pronti un certo numero si osservano al microscopio con rapidità, poichè l'alta rifrangenza delle fibre spicca sugli altri elementi del preparato. Volendo rischiarare maggiormente si fa scorrere un'altra goccia della medesima soluzione aspirando con carta bibula.

Questi due procedimenti sono abbastanza rapidi, non richiedono una tecnica speciale nè difficile, e di risultato sicuro.

Nella *tubercolosi* in genere le fibre sono in frustoli più o meno isolati e minuti, conglobati da muco e pus, nell'*ascesso* talora si possono vedere dei pezzi di polmone di qualche millimetro (Bizzozero) : il Salkowski dice di aver veduto un cencio di parenchina di 2-5 centimetri. In tali casi si riconoscono dei fasci di fibre più o meno grossi, talora poco alterate, con gocciole di grasso giallo e qua e là pigmento libero con aghi di acidi grassi. Nella *cangrena* possono mancare i pezzi macroscopici di tessuto polmonare, così pure essere di difficile ricerca microscopica le fibre elastiche molto deteriorate.

(*Continua*)

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.

(48)

Anno XIV. Roma, ottobre 1907 Vol. XIV-M. (fasc. 10.)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di patologia medica della R. Università di Napoli
diretto dal prof. P. Castellino

Le piastrine e la loro derivazione dai globuli rossi (osservazioni nell'uomo e nei mammiferi, in condizioni normali e patologiche)

pel dottor G. SPADARO.

I. — Generalità.

Nel trentennio che intercede dal momento della loro scoperta (1877) le piastrine hanno potuto raccogliere le opinioni più discordanti intorno alle questioni fondamentali di preesistenza nel sangue normale, origine e significato morfologico. Di tali questioni la prima venne chiusa definitivamente, in senso affermativo, da Bizzozzero (1) e osservatori consecutivi — Laker, Castellino, Sacerdotti — con una serie di osservazioni così logica e coordinata che tolse ogni punto di appoggio alle confutazioni insistenti di Löwit (2). La definizione delle altre questioni pare più avviata sulla giusta via che giunta al suo termine. Dei lavori che si sono succeduti in proposito accennerò a quelli che, conformandosi ai nuovi e perfezionati metodi d'indagine, connettono lo studio delle piastrine con la morfologia e biologia del globulo rosso e si propongono di vagliare i seguenti quesiti: è da ritenere che le piastrine trovino nel globulo rosso la loro legittima derivazione? quale significato morfologico, nel caso affermativo, esse acquisteranno?

Le ricerche di Löwit, Foà, Landowski, Maximow, Vlascow, Arnold, Petrone hanno dimostrato che la struttura del globulo rosso è fornita di elementi che erano anco sfuggiti, con i metodi in uso, all'apprezzamento dei primi osservatori: infatti

nel discoplasma si è potuto notare la presenza di un delicato reticolo e, quel che più interessa, di una sostanza che per le sue attitudini basofile appare chimicamente diversa dal contenuto emoglobinico dell'eritrocita: essa prende, in massima, la forma di un corpicciuolo tondeggiante — nucleoide — indifferenziato o fornito di una delicata struttura. Si tratta di stabilire se il nucleoide sia da identificarsi con una piastrina. Chi, come Maximow (3), si è spinto a questa conclusione, ha trovato una facile opposizione in Foà (4) e Sacerdotti (5), i quali, avendo notato che il nucleoide manca di granulazione tingibile, nella doppia colorazione con eosina e bleu di metilene, in bleu carico e rispettivamente non possiede i requisiti di resistenza verso le soluzioni acetiche — caratteri questi, secondo gli AA., imprescindibili delle piastrine — ritornano al concetto del Bizzozzero circa l'impossibilità d'identificare il globulo rosso o alcuna sua parte con le piastrine. Ma non molto appresso Engel (6) e Boccardi (7), allontanandosi quest'ultimo da tutti gli altri per l'evidenza raggiunta nei risultati col suo metodo di ricerca, hanno dimostrato che, almeno dal punto di vista istologico, la sostanza riscontrata dai precedenti osservatori nel discoplasma dell'emazia non differisce essenzialmente da una piastrina libera nel plasma, per cui non si deve usare nessuna esitanza nel ritenere che essa sia proprio una piastrina derivata dal globulo rosso, sorpresa nel momento che si accinge a fuoriuscirne. Questi risultati, però, non hanno soddisfatto se non quei pochi che hanno avuto l'opportunità di constatarli da vicino.

D'altronde, quando pure si ritenesse stabilita la derivazione eritrocitica delle piastrine, resterebbe a definirne il significato morfologico. Su questo punto regna la massima incertezza. Anzitutto, ignoriamo quale sostanza del globulo rosso sia impegnata nella produzione delle piastrine e tutte le opinioni espresse in proposito fino a pochi anni dietro, come quelle che le mettevano in rapporto con la globulina e con frammenti contenenti emoglobina della cellula sanguigna (Klebs, Determann e Arnold), vennero considerate prive di fondamento. Le ultime opinioni, di Engel e Boccardi, quantunque non fuoriescano dall'ordine rigoroso dei fatti e contengano, come vedremo, un fondo di realtà, riescono insufficienti per alcuni versi. Gli AA. ritengono che le piastrine stiano a rappresentare una reliquia del primitivo nucleo dell'emazia embrionale, il quale, perduto il suo aspetto morfologico per via di un processo di cariolisi concernente specialmente la sua parte basofila, si manifesta tardivamente sotto forma di granulazione basofila o sotto forma di piastrine *quasi amorfe*, che verranno espulse come inutile avanzo nucleare. Questa opinione è suggerita da analogie di colorazione che la piastrina presenta con la sostanza nucleare dell'eritroblasta, nella quale, notano gli AA., è dato riconoscere la stessa sostanza cromatica fatta di nucleina e la stessa sostanza acromatica fatta di albumina che in una piastrina costituita: e a sostegno di questa opinione sta il fatto che Engel, seguendo le diverse fasi di sviluppo del sangue, non riuscì a trovarvi le piastrine altro che in quella fase nella quale gli eritroblasti cominciano a perdere i loro nuclei e notò di conserva che nel fegato embrionale, quando, in contrasto di quanto avviene nel sangue embrionale, gli eritroblasti continuano in

massa a rimanervi nucleati, si ritrova un minor numero di piastrine che nel sangue cardiaco nel quale già molti eritroblasti hanno perduto il loro nucleo (Engel, l. cit.).

Come dicevo, questa opinione riesce insufficiente per alcuni versi, e riserbandomi di mettere ciò in evidenza nel corso di questo lavoro, mi limito qui a riportare le stesse considerazioni che feci in proposito, incidentalmente, due anni dietro: « quanto dimostrata mi sembra la derivazione delle piastrine dal globulo rosso, altrettanto degna di studio è la spiegazione intima del fenomeno, concesse pure che essa debba aggirarsi intorno ad un contenuto nucleare originario della emazia... se ci lasciamo trasportare dalla sola osservazione dei fatti, la possibilità d'incontrare frequentemente nei preparati delle forme nitide di piastrine, a contorno chiaro e definito, nell'atto di emigrare in numero considerevole dal globulo rosso, ci porterebbe assai lontano dalla supposizione di un relitto nucleare che venga espulso via dal globulo (8) ».

Non è dunque stabilito quale sostanza del globulo rosso sia impegnata nella derivazione delle piastrine e resta, in tutti i casi, enigmatico il loro significato morfologico. Chi ha cercato di aggredire l'enigma da altri lati fondandosi, come Mondino (9) e Sala (10), in una prerogativa biologica a vantaggio delle piastrine data da un processo caratteristico di mitosi, non è riuscito a persuadere l'opinione della maggioranza per il semplice fatto che tale prerogativa non è parsa sufficientemente dimostrata (11). E' noto, poi, il successo della teoria che sulle piastrine, in nome del loro scopritore, venne lungamente mantenuta dalla scuola francese; teoria che parve aver definito, in un momento, il valore morfologico delle piastrine, attribuendo ad esse l'ufficio di corpuscoli rossi embrionali destinati a trasformarsi in corpuscoli rossi maturi. Davanti alle osservazioni di Bizzozzero e Torre (12), i quali dimostrarono primi che l'ematopoiesi, mentre non differisce essenzialmente dagli ovipari ai vivipari, si compie, e negli uni e negli altri, mediante il concorso di corpuscoli rossi embrionali, nucleati, i quali, perdendo o lasciando avvizzire nei vivipari il loro nucleo durante la loro vita giovane, sono destinati a trasformarsi in corpuscoli rossi maturi, cadde la teoria di Hayem (13) e della sua scuola (α).

(α) L'ematopoiesi, com'è noto, in un periodo di *formazione primaria* è una negli ovipari e nei mammiferi e trova la sua localizzazione nei capillari dell'area vascolosa dell'embrione (i quali si delineano nelle pareti della vescicola ombelicale derivando da formazioni, secondo i più, endodermiche, ossia dalle isole di Wolff e dai cordoni cellulari che le uniscono) nonchè, in secondo tempo, nei capillari del fegato e della milza embrionali: in queste regioni la lentezza della circolazione sanguigna e, per l'area vascolosa, la penetrazione di abbondanti elementi nutritivi stabiliscono un terreno favorevole alla riproduzione degli eritroblasti, nelle cui figure cariocinetiche si riannoda tutto il fenomeno dell'ematopoiesi. In un periodo di *formazione secondaria* l'ematopoiesi si localizza in altre regioni che possono differire, per giunta, dagli ovipari ai mammiferi (quanto ai primi, le figure cariocinetiche si raccolgono, p. es., nella milza e successivamente nel midollo — uccelli, ovvero nel fegato e successivamente nel midollo — batraci anuri, ovvero indistintamente nella milza e nel parenchima linfoide — pesci, a ec-

In conclusione, possiamo ritenere che il significato morfologico delle piastrine sia per ora sconosciuto.

II. — **Appunti di tecnica istologica.**

I metodi istologici comunemente usati nello studio degli altri elementi del sangue non corrispondono allo studio delle piastrine: la deficienza di dimensioni (specialmente di spessore) e la delicatezza di struttura rendono le piastrine facilmente impressionabili di fronte alle stesse cause di errore che nella preparazione istologica degli altri elementi del sangue potrebbero passare inosservate. Occorre anzitutto, nella preparazione istologica delle piastrine, *un adatto trattamento preliminare nel periodo che intercede dal prelevamento del sangue alla completa fissazione dello stesso:* questo periodo consta di diversi momenti dei quali il più importante è, senza dubbio, quello di fissazione.

Dei metodi di fissazione e colorazione contemporanea (i quali, come quello del Bizzozzero, riescono quasi sempre eccellenti nelle ricerche a scopo censimetrico) ho trovato alquanto vantaggioso quello di Gulland (sol. alcoolica di eosina, etere solf., sol. alcoolica di sublimato: colorazione consecutiva al bleu di metilene)

---

cezione dei ciclostami che compiono l'ematopoiesi nella valvola spirale dell'intestino....; quanto ai secondi, dato pure che un contributo secondario arrechino, in alcuni, le macchie lattee del grande epiploon, il che è tutt'altro che dimostrato, il midollo osseo subentra come fondamentale, tipico, definitivo organo ematopoietico). Dagli ovipari ai mammiferi l'ematopoiesi presenta, oltre che una differenza eventuale di sede, una differenza costante di esito terminale, avendo nei secondi per risultato la formazione di corpuscoli rossi senza nucleo, di corpuscoli rossi, cioè, che acquistano una fisonomia tipica che li distacca nettamente da tutte le forme con le quali, durante il periodo di formazione primaria o premidollare, andavano più o meno confusi (non però, completamente, perchè il quadro del sangue embrionale non è addirittura uniforme, come attestano, per es., i corpuscoli rossi schiacciati dell'embrione di squalo, i corpuscoli rossi sferici, ricolmi di pigmento nero e di sfere vitelline, delle larve di rana, ecc.). Però, se trascuriamo i caratteri di sede e di esito terminale e consideriamo l'ematopoiesi nel suo momento iniziale che, dal punto di vista morfologico, è il solo degno di considerazione, troviamo che anche in questo periodo di formazione secondaria il fenomeno dell'ematopoiesi è legato alla riproduzione mitotica dell'eritoblasta e questo avviene, ancora, tanto negli ovipari quanto nei mammiferi: così l'ematopoiesi obbedisce, dopo tutto, alle leggi della ontogenesi e della filogenesi.

Ora, l'intervento, anche parziale, delle piastrine come elementi ematopoietici nel periodo di formazione secondaria dei corpuscoli rossi turberebbe il regolare cammino della ontogenesi e, secondo le opinioni avanzate sulla struttura e origine delle piastrine dalla scuola francese, turberebbe ancora il regolare cammino della filogenesi: inoltre, non sarebbe suffragato dal senso comune.

Ontogeneticamente, si dovrebbe concedere che i corpuscoli rossi si avvalessero in un periodo di vita matura di forme di passaggio (piastrine) diverse da quelle (eritroblasti) onde si sono avvalsi in un periodo di vita giovane.

Gli AA. francesi, poi, assegnarono alle pastrine degli ovipari una struttura e un'origine diversa che alle piastrine dei mammiferi, distinguendole rispettivamente in nucleate e anucleate e facendo derivare le prime per un processo di trasformazione di leucociti giovani, con nucleo grande e rotondo, e sottile orlo citoplasma-

in cui le piastrine assumono il colore basico in secondo tempo, mentre, invece, ho trovato assolutamente intollerabile il metodo di May e Grünwald avente per base l'impiego del liquido *Universalfärbung*.

Dei metodi di fissazione a parte, inadatta è la fissazione al calore: sia che venga effettuata secondo la maniera classica di Ehrlich (esposizione dello strato di sangue, su lamina di rame riscaldata, a 100° C. per due ore o a 130-139° C per mezz'ora o, secondo le ultime ricerche, 110° C per ½-2 m') sia che vengano accolte le modificazioni apportate, alla maniera di Ehrlich, da qualche autore, è certo che il calore secco, nelle condizioni di temperatura e di durata che ordinariamente richiede per esplicare tutta la sua azione fissatrice, altera notevolmente la delicata struttura delle piastrine fino al punto che bisogna ritenersi fortunati se servendosi di essa si riesce a ottenere, come nelle figure riportate da Engel nel suo lavoro, un'imagine grossolana di piastrine *quasi amorfe*. Riescono, invece, preferibili per la loro capacità fissatrice i metodi aventi per base l'impiego di acido osmico (miscele di Flemming, di Hermann, vapori osmici). I vapori osmici offrono sulle miscele il vantaggio di evitare facilmente precipitati sgradevoli di acido osmico con particelle albuminoidi della sostanza in esame: risultati notevolissimi ha ottenuto il Boccardi utilizzando i vapori di soluzioni osmiche piuttosto concentrate.

---

tico, i quali, riconosciuti per linfociti, prenderanno di volta in volta il nome di *nuclei d'origine, emoleuciti, cellule di Neumann* (Pouchet, Obrastzow, Malassez), le seconde, invece, per un processo di elaborazione endocellulare o pericellulare e di gemmazione da parte di elementi delle macchie lattee del grande epiploon e del midollo osseo; per modo che, tra le piastrine degli ovipari e quelle dei vivipari sarebbe, almeno, la stessa differenza che tra un prodotto di secrezione ghiandolare olocrina e un prodotto di secrezione ghiandolare merocrina, risultante, il primo, dalla trasformazione completa della cellula ghiandolare, il secondo, da una semplice elaborazione da parte della stessa — Duval. Così, filogeneticamente, nel ciclo secondario dell'ematopoiesi dovrebbe accogliersi l'intervento di forme di passaggio che dagli ovipari ai mammiferi differissero profondamente per struttura e per origine.

Ma, senza dire che tutto questo edificio è stato un po' per volta demolito da osservazioni posteriori accurate e poco suscettibili di suggestione (anche l'importanza accordata da Schäffer, Brigidi e Tafani, Ranvier, Hayem, Nicolaides, François e Retterer alle macchie lattee, risulterebbe dalle ricerche di Spuler, Renaut, Fuchs e Pardi destituita di fondamento dovendosi, secondo questi AA., considerare tali formazioni come germi vascolari primitivamente continui con i vasi sanguigni e gli elementi in esse contenuti come derivati dal circolo generale ed eventualmente sequestrativi per distacco delle medesime) l'intervento delle piastrine nel ciclo secondario dell'ematopoiesi riuscirebbe, sopratutto, privo di senso comune. Che bisogno avrà l'ematopoiesi delle piastrine, quando il globulo rosso maturo trova il suo termine affine in un elemento il quale in un periodo di vita antecedente è stato il solo elemento suo precursore e nel periodo di vita consecutiva, rientrando l'ematopoiesi in un ciclo secondario, possiede ancora tutti i requisiti per produrre un gran numero di globuli rossi maturi? E quale scopo avrebbe la persistenza per tutta la vita dell'eritroblasta, se il suo ufficio di elemento precursore dell'eritrocita potesse essere sostenuto da elementi di altra natura? Il suo ufficio, invece, resta esclusivamente ad esso affidato, il che mentre risulta presumibile come messo esclusivo di continuazione delle leggi della ontogenesi e della filogenesi, trova piena riconferma nella istologia che ha potuto seguire tutte la fasi di trasformazione dell'eritroblasta in eritrocita.

Dopo il trattamento preliminare non meno importante, nella preparazione istologica delle piastrine, è il trattamento consecutivo. Il momento essenziale di quest'ultimo è la colorazione. Non è possibile che io mi fermi a considerare i diversi metodi di colorazione: dirò semplicemente che i colori basici di anilina, adoperati isolatamente, dànno buone imagini delle piastrine — ad eccezione del verde di metile che resta verso le piastrine negativo o quasi, come verso il protoplasma dei linfociti — mentre, adoperati in colorazioni doppie, perdono alquanto di efficacia, specialmente se la colorazione avviene simultaneamente (es., metodo di Ziemann in sostituzione del Romanowsky, metodo di Rosin) e non si adatti, insieme, alla fissazione osmica preferendo invece la fissazione alcoolica o al colore (metodi aventi per base l' impiego di miscele in cui le sostanze coloranti si trovano combinate in presenza di liquidi speciali: acetone, alcool, acido acetico, glicerina, metital..., es., metodo di Czenzinsky e Michaelis). Meno opportune sono ancora le colorazioni multiple in genere (es., le cosidette *Universalfärbungen* e la colorazione al *triacido* di Ehrlich: in quest'ultima le piastrine, mal fissate dal calore, prendono in massima una tinta intermedia tra le due sostanze coloranti acide, O e F ac., essendo incapaci ad assumere l'unica sostanza colorante basica che è il verde di metile). Solo o associato, il colore nucleare per eccellenza, l'ematossilina, resta sempre inferiore per efficacia ai colori basici di anilina: essa richiede un mordente che si combini da una parte con le affinità acide delle piastrine, dall'altra con le affinità acide dell'ematossilina stessa, mettendo così a contatto la sostanza colorante con la sostanza da colorare: ora il mordente forma, legandosi con l'ematossilina, delle vere lacche di materia colorante le quali oscurano la delicata disposizione morfologica delle piastrine.

Sicchè, le principali risorse onde può avvalersi l'istologia delle piastrine sono date, oltre che dalla fissazione ai vapori osmici, dai colori basici di anilina. Esporrò brevemente i due metodi fondamentali che ho adoperato nel corso delle mie ricerche.

Ottenuto uno strato di sangue sottilissimo col separare per strisciamento due vetrini covroggetti che abbiano delicatamente compressa, tra le loro superfici levigate, una piccola goccia di sangue prelevata con somma correttezza, lo asciugo in pochi secondi avvalendomi del calore a distanza di una fiamma a gas o ad alcool e, dopo averlo mediocremente fissato col passarlo 5 volte attraverso l'estremità della fiamma, lo espongo ai vapori osmici che si sprigionano da una soluzione acquosa di acido osmico, all' 1 %, contenuta in un comune recipiente di vetro. Il dorso del vetrino pertanto si fa aderire, con una semplice goccia di acqua, alla superficie interna del coverchio in modo che, riapplicatovi questo ermeticamente (è bene che esso sia provveduto di un solco periferico smerigliato che si adatti al bordo, egualmente smerigliato, del recipiente) e rapidamente, lo strato di sangue si troverà di contro ai vapori che emanano dalla soluzione osmica. Di questa è sufficiente 1 cmc., avendosi cura però di aggiungere alcune gocce di soluzione fresca sempre che, con l'intervallo di qualche giorno, se ne debba usare nuovamente. La durata utile di esposizione oscilla da 1'.75 a 2'.50 secondo la freschezza della soluzione,

lo spessore dello strato di sangue, gli esiti della fissazione provvisoria al calore, la specie dell'animale e le modalità individuali della crasi sanguigna (o discrasia): rimanendo costanti le altre condizioni, il tempo utile di esposizione in rapporto alle ultime due si può conoscere solamente dopo ripetute prove. Con l'esposizione dello strato di sangue ai vapori osmici se ne ottiene la fissazione definitiva. Il tempo che intercede dal momento in cui la goccia di sangue è sgorgata al momento in cui essa, prelevata, distesa, disseccata, fissata mediocremente al calore, viene esposta ai vapori osmici non deve oltrepassare 25-30″. Uno strato di sangue allestito con questi trattamenti preliminari si conserva inalterato, pronto alla colorazione, per un periodo di tempo relativamente lungo, non mai inferiore a un mese.

Nel trattamento consecutivo eseguo la colorazione con due metodi, dando la preferenza, secondo i casi, ora al primo, ora al secondo.

1. *Eosina-bleu di metilene.* — Il preparato, deterso da ogni eventuale precipitato osmico mediante abbondante lavaggio, s'immerge in una soluzione acquosa di eosina marca AB all' 1 % e vi si lascia 20′ (tempo che mi è parso preferibile a quello di 5′ consigliato da Engel e da me stesso trovato, per il sangue di qualche mammifero, soddisfacente). Estrattone, liberato con poca acqua di un eccesso di sostanza colorante, s'immerge in una soluzione acquosa di bleu di metilene Hoescht all' 1 % ove, senza danno di colorazione, può lasciarsi da 0′.35 a 1′.30: è bene, quando si debba tener conto delle sole piastrine, attenersi al tempo massimo. Il preparato poi va sottoposto a un abbondante lavaggio, possibilmente brusco, affinchè vengano con l'eccesso di colorazione asportate tutte le eventuali impurità depositatesi sullo strato di sangue: se la fissazione è riuscita bene non c'è pericolo che frazioni dello strato di sangue vengano meccanicamente asportate.

Il preparato, asciugato e montato in balsamo, è pronto per l'osservazione. La osservazione deve farsi immediatamente. Dopo circa mezz'ora, infatti, le piastrine, che avevano in massima debolmente assunta la colorazione basica, cominciano visibilmente a perderla e dopo alcune ore si ha uno scoloramento così inoltrato, che le piastrine hanno perduta la loro immagine istologica e il preparato, pur rimanendo lungamente eccellente per lo studio di altri elementi, si è reso per le piastrine inservibile.

Questo metodo, pertanto, è temporaneo.

2. *Bleu di metilene* (o pure: violetto di metile, di genziana, tionina, toluidina). — Dopo il trattamento preliminare, lavato abbondantemente come prima, il preparato va immerso senz'altro in una soluzione acquosa di bleu di metilene Hoescht all' 1 %. Vi si lascia 24 ore. Estrattone, si sottopone a un getto violento di acqua corrente fin tanto che acquisti un colorito verde-turchino, il che avviene, di solito, dopo 0′.30: dopo si sottopone ancora a un getto violento di H_2O distillata, per altri 0′.30: si asciuga e si monta. L'azione dell'acqua è bene non oltrepassi questo tempo. L'uso dell' H_2O distillata ha lo scopo appunto di abbreviare con la sua concentrazione

molecolare bassissima o addirittura ridotta a 0, il tempo che altrimenti sarebbe necessario al distacco dell'eccesso di colorazione. Senza tale particolarità di tecnica si andrà incontro all'inconveniente di avere un preparato o sovraccarico di colorazione o alquanto decolorato, secondo che il lavaggio sia stato protratto per lo stesso tempo o per un tempo più lungo (riduzione del bleu di metilene).

Questo metodo è superiore a tutti gli altri nel mettere in evidenza la fine istologia delle piastrine e ha il vantaggio di adattarsi a lunghe osservazioni, rimanendo i preparati conservabili per un periodo di tempo relativamente lungo, in tutti i casi, non inferiore a un mese.

III. — **Caratteri istologici delle piastrine.**

Ritenne il Bizzozzero che le piastrine fossero costituite da due sostanze *albuminose*, una di aspetto granuloso, l'altra di aspetto ialino trasparentissimo: nella alterazione della piastrina, la seconda si espanderebbe intorno alla prima formandovi un sistema di filamenti — filamenti di fibrina.

Per Engel e Boccardi più che di una sostanza granulosa e di una sostanza ialina deve parlarsi, conformemente ai risultati di Lilienfeld che riconobbe nelle piastrine la presenza di nucleina e di albumina (combinante, però, in nucleoproteide: v. appresso), di una sostanza basofila costituita da nucleina e di una sostanza acidofila costituita da albumina: la prima è situata nel mezzo della piastrina e la seconda le forma intorno una specie di aloncino.

I miei risultati sono i seguenti.

Anzitutto, avendo tenuto conto di tutte le varietà di forma e di struttura riguardanti le piastrine da me successivamente incontrate nei diversi preparati di sangue e avendo anche valutato, prima di muovere a me stesso qualsiasi obiezione relativa al metodo d'indagine, fino a che punto io potessi muoverla per combattere, tra tutte le varietà di piastrine, alcune non comunemente riconosciute, quando in uno stesso campo microscopico, a parità di metodo, e le une e le altre erano messe in evidenza, ho dovuto convincermi che bisogna allargare notevolmente e non meno riordinare il concetto morfologico delle piastrine e che, limitandoci al semplice fatto di avvicinare le sparse analogie in sintesi coordinatrici, bisogna riconoscere non meno di due sintesi coordinatrici o, più esplicitamente, di due categorie istologiche in conto delle piastrine.

1. In una prima categoria le piastrine offrono tipicamente la forma di un disco sottile, a contorno regolarmente o irregolarmente circolare (ellittico, ovale, schiacciato) e a facce alquanto prominenti verso la parte di mezzo: il maggior diametro oscilla, in massima, da 2 a 3.5 μ. Alcune deviazioni dal tipo interessano il contorno, che può divenire angoloso, ondulato, pieghettato, sfrangiato, ecc.: ad eccezione della prima varietà che fa assumere alla piastrina una conformazione poligonare o a rac-

chetta, tutte le altre è dato mettere in rapporto, almeno in molti casi, con insufficiente successo di tecnica o con alterazioni preesistenti della piastrina dovute a causa patologica.

La piastrina, intanto, possiede una struttura. Nella sua parte mediana si nota la presenza di una sostanza contrassegnata da una spiccata affinità verso i colori basici: essa, allorchè è scarsa, appare omogenea e priva di un contorno definito, ma per poco che aumenti, come di solito avviene, acquista la precisa conformazione di un disco e, nella colorazione con eosina e bleu di metilene e più ancora nella colorazione col solo bleu di metilene, manifesta già sopra un fondo uniformemente azzurro dei puntini e blocchicini maggiormente scolpiti dal colore basico e tendenti all'azzurro-cupo. Il tono di colorazione basica coincide con quello della sostanza nucleare propriamente detta dei globuli bianchi. Sul contorno della piastrina si dispongono delle zollicine di sostanza amorfa, le dimensioni delle quali nella loro esiguità sono alquanto variabili: esse possono reciprocamente saldarsi in modo da formare un orlino continuo, ma nel più dei casi restano tra loro indipendenti e stabiliscono una costellazione finissima sul contorno della piastrina, dal quale sporgono appena. Offrono una debole o mediocre affinità verso il bleu di metilene e simili (violetto di metile, di genziana, tionina). Nei mammiferi inferiori, inoltre, sogliono prendere un tono speciale di colorazione basica (metacromasia) il quale riproduce, in tutto e per tutto, la colorazione basica degli eritrociti il cui mantello emoglobinico abbia subito, in parte o in totalità, una modificazione nelle sue attitudini cromatiche.

Tutto il campo rimanente della piastrina è occupato da una sostanza intermedia. Pur mostrandosi in un gran numero di casi omogenea essa lascia emergere in altri una granulazione fina, tondeggiante, uniformemente diffusa, le cui affinità cromatiche coincidono, anche nei mammiferi inferiori, con quelle delle zollicine di sostanza amorfa disposte sul contorno.

La sostanza intermedia prende debolmente sia le tinte acide come le basiche: pertanto, la sua reazione è anfofila.

2. Una seconda categoria di piastrine offre ancora tipicamente la forma di un disco sottile a contorno regolarmente o irregolarmente circolare; però, mentre le deviazioni dal tipo sono straordinariamente rare e di esse alcune (es., piastrine a contorno pieghettato, sfrangiato) mancano addirittura, il tipo stesso tende alla semplicità di struttura e alla omogeneità. Infatti la piastrina si presenta ora finamente granulosa ora omogenea.

Questa categoria è suscettibile di due varietà importanti. In una prima varietà la piastrina possiede le stesse attitudini cromatiche che la sostanza intermedia della piastrina di prima categoria (la corrispondenza esiste ancora tra le rispettive granulazioni, quando in tale varietà la granulazione non è assente); in una seconda varietà è acidofila e prende, con qualsiasi colorazione, una tinta identica a quella del mantello emoglobinico degli eritrociti (la granulazione, se esiste, è ancora acidofila o è già divenuta ipobasofila).

La tavola di contro mette in evidenza le affinità cromatiche (R) delle piastrine di I e II categoria e le tinte che rispettivamente queste assumono con la doppia colorazione nota (E-B) e con la semplice colorazione al bleu di metilene (B).

IV. — Le piastrine derivano dal globulo rosso. Piastrine giovani, piastrine costituite.

Nel sangue normale si possono intanto sorprendere rapporti così intimi tra le piastrine e il globulo rosso che sarebbe semplicemente un errore non attribuire a questo l'importanza assoluta che merita riguardo all'origine delle prime. Nel sangue discrasico, poi, in cui si sia dichiarato per qualsiasi ragione patologica uno stato di piastrinosi, i rapporti anzidetti sono divenuti così frequenti e di condizioni correlative così eloquenti, per quanto inaspettate, si sono arricchiti che non mi pare esagerato affermare che un solo campo microscopico sia, talora, sufficiente a dimostrarci in maniera indiscutibile che le piastrine derivano dal globulo rosso. Mi sarebbe difficile e anche ingrato riportare tutte le modalità che presenta, dal lato istologico, il meccanismo di questa derivazione e preferisco di mettere in rilievo alcuni punti fondamentali e di rimandare, in ogni caso, alla tavola in ultimo riportata ove sono stati raccolti alcuni tipi dimostrativi da preparati di sangue sia normale come patologico.

Nel globulo rosso possono esser contenute una o più figure discoidali (fino a 4 nella tavola, fig. 3, 4) le quali possiedono tutti i requisiti istologici delle piastrine: alcune di esse possono trovarsi nel momento di fuoriuscirne. Figure identiche è dato incontrare in contiguità del globulo rosso e talora è presumibile, perfino ammissibile, che siano da esso fuoriuscite.

In corrispondenza delle figure discoidali o, più esplicitamente, delle piastrine il globulo rosso presenta una zona chiara, debolmente acidofila, la cui colorazione non differisce da quella che presenta il resto dell'eritrocita se non per una minore intensità. Questa zona, oltrepassando in misura variabile la periferia delle piastrine che in essa, appunto, sono contenute (solo raramente — e questa particolarità non è riportata nella tavola — la sua aia coincide in tutto con l'aia delle piastrine, in modo che queste sembrano intercalate a stampo nel mantello emoglobinico), si continua col mantello emoglobinico e sempre che una o più piastrine siano in procinto di fuoriuscire dall'eritrocita si estingue, ancora, verso i punti o l'unico punto da cui si effettua tale fuoriuscita, sul contorno dell'eritrocita (figure 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11...). D'altra parte, la sua continuazione con mantello emoglobinico è segnata da un passaggio ora brusco ora graduale.

L'eritrocita, o che le piastrine vi siano semplicemente contenute o che si accingano a fuoriuscirne, può non soffrire nessuna modificazione topografica nel suo contorno e nel caso che una modificazione topografica intervenga essa non si esplica quasi mai nel senso di un divaricamento del contorno, come dovrebbe avvenire se le piastrine rappresentassero dei corpi preformati (reliquie nucleari) eventualmente

					R	E-B	B
Piastrine. .	I categoria — Varietà tipo . .		sost. mediana		basofila	azzurra	azzurro-carica
			sost. intermedia		anfofila	rosa-violetta	azzurro verde
			granulazione		ipobasofila	azzurro-chiara	azzurra
			zollicine periferiche.		ipobasofila	azzurro-chiara	azzurra
	II categoria . .	1ª varietà . .	p. omogenea		anfofila	rosa-violetta	azzurro-verde
			p. con granulaz.	sost. intermedia.	anfofila	rosa-violetta	azzurro-verde
				granulazione . .	ipobasofila	azzurro-chiara	azzurra
		2ª varietà . .	p. omogenea		acidofila	rosa-oscura	verde-azzurra
			p. con granulaz.	sost. intermedia.	acidofila	rosa-oscura	verde-azzurra
				granulazione . .	acidofila o ipobasofila	rosa-oscura o azzurro-chiara	verde-azzurra o azzurra

1)

sbucati dal centro dell'eritrocita. Pertanto, la zona chiara di cui sopra non è indice di espansione di massa da parte dell'eritrocita ma è indice, soltanto, di perdita di sostanza in sito e precisamente di usura della sostanza emoglobinica *in toto* o in alcuno dei suoi componenti.

La sostanza di cui è composta la zona chiara può diffondersi, come tale, fuori dell'eritrocita e formare nel mare plasmatico delle scie di poltiglia informe, talvolta lunghe, mentre il corpuscolo rosso tende frequentemente a raccogliersi, a rattrappirsi sul contenuto rimanente (figure 5, 6, 7, 9, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 29...). Tale sostanza, che è debolmente acidofila, diviene in tal caso anfofila: l'anfofilia, raramente, si manifesta quando ancora è contenuta nel corpuscolo rosso.

Tra le piastrine contenute nella zona chiara dell'eritrocita è dato incontrare alcune appartenenti alla varietà acidofila della II categoria. Nel caso che queste siano omogenee, aniste (mancando di qualsiasi granulazione) non differiscono dalla sostanza egualmente omogenea, anista della zona chiara ove riposano se non per una tinta acidofila più saliente, che permette, appena, di riconoscerle sopra un fondo uniforme. Ora, esistendo questi rapporti intimi d'istologia tra piastrine acidofile aniste e sostanza acidofila anista della zona chiara ove riposano, siamo autorizzati a ritenere senz'altro, per una semplice constatazione istologica, che le prime derivino dalla seconda. Nel caso che la sostanza sia già fuoriuscita dal corpuscolo rosso, a spiegare l'eventuale presenza in mezzo ad essa delle stesse piastrine acidofile aniste c'è da ritenere o che la derivazione di cui sopra siasi effettuata a distanza dall'eritrocita o che, essendosi ancora effettuata nell'eritrocita, le piastrine di nuova formazione abbiano seguita la sostanza nella sua emigrazione extraglobulare: il fatto, poi, che la presenza in essa di piastrine acidofile aniste è molto rara, mentre vi è meno rara la presenza di piastrine acidofile con granulazione e di piastrine di I categoria (forme che rappresentano, come vedremo, un grado più avanzato di sviluppo) appoggia a preferenza la seconda ipotesi.

Ora, da quanto si è detto, possiamo intanto stabilire che, *mentre un esame istologico generale dimostra con sufficiente chiarezza la derivazione delle piastrine dal globulo rosso, un esame istologico particolare addita, poi, da quale sostanza del globulo rosso derivi una varietà di piastrine appartenenti alla II categoria:* e precisamente, mentre non è dato incontrare, istologicamente, nessun dato in appoggio della teoria che farebbe derivare la piastrina come tale, preformata, da una reliquia nucleare del globulo rosso, esistono invece dati positivi i quali dimostrano come una varietà, almeno, di piastrine — le piastrine acidofile aniste — derivano essenzialmente da una sostanza acidofila anista del globulo rosso: ciò non esclude, peraltro, che elementi di altra natura, anche appartenenti a una eventuale reliquia nucleare, entrino, primo o dopo, nella costituzione della piastrina manifestandosi in altre sue varietà della I e II categoria.

Queste altre varietà, non esitiamo ad affermarlo, non rappresentano che fasi progressive della prima. Infatti è dato seguire istologicamente tutti gli anelli intermedi che dalla piastrina acidofila anista conducono alla piastrina prevalentemente

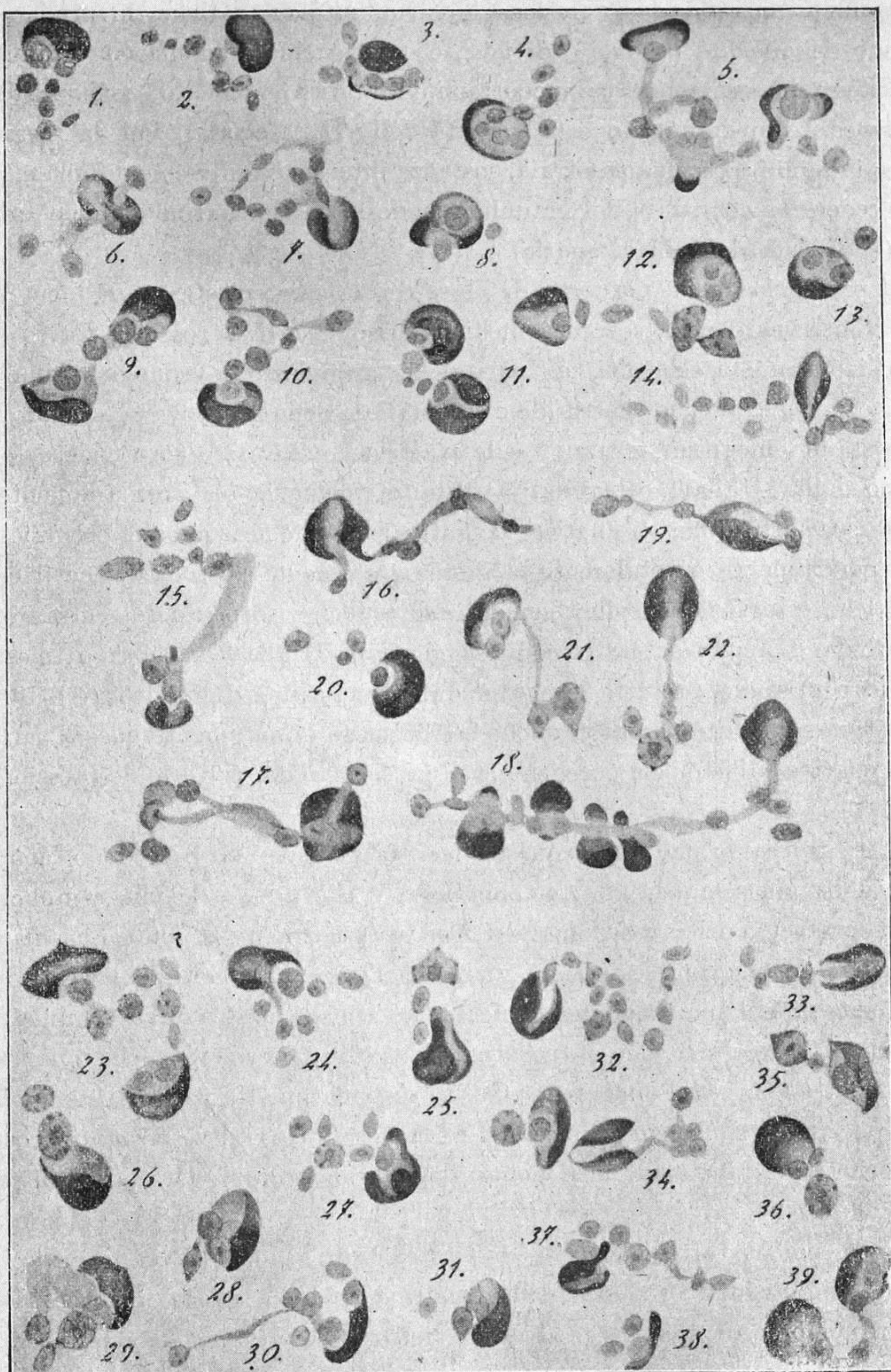



TAVOLA UNICA.

Sangue di uomo: fig. 1, 2, 6, crasi normale; 3, 4, 7 - 11, anemia cronica leggera; 23-26, anemia cronica avanzata; 27-29, tossinfezione da banali piogeni (supp. arti inferiori). *Sangue di cane:* 5, 12-18, digiuno protratto; 32-37, digiuno dei primissimi giorni. *Sangue di cavia:* 30, 31, 38, 39, crasi normale.

basofila e fornita di struttura della I categoria. La piastrina acidofila anista comincia con l'assumere una fina granulazione le cui affinità cromatiche, in prima acidofile, diveranno debolmente basofile e diviene, così, piastrina acidofila con granulazione: in una stessa piastrina possono incontrarsi, in un certo momento, zone aniste e zone già provvedute di granulazione (2ª varietà della II categoria). Poi, la sostanza che resta tra i granuli (può chiamarsi, già, sostanza intermedia) diviene anfofila: l'anfofilia può precedere la comparsa dei granuli avendosi, così, piastrine anfofile omogenee, aniste (1ª varietà della II categoria).

Nel passaggio della piastrina di II categoria alla piastrina di I categoria si effettua l'intervento della sostanza mediana basofila e delle zollicine periferiche ipobasofile: i due nuovi elementi, al pari della granulazione, sono in primo tempo acidofili e non acquistano l'attitudine cromatica definitiva che in secondo tempo. Le cose stanno in questi termini: nelle piastrine ove è dato sorprendere le fasi di passaggio dalla II alla I categoria, la sostanza mediana ha ordinariamente acquistato la sua attitudine cromatica definitiva quando le zollicine periferiche sono ancora, parzialmente o totalmente, acidofile: raramente, però, avviene il contrario e in qualche osservazione i due elementi si possono sorprendere, entrambi, nella fase acidofila. Il reperto relativo al passaggio dalla II alla I categoria di piastrine ho avuto frequentissimo, in tutte le sue modalità, nei cani a digiuno oltre il 10° giorno.

In alcune tavole cromolitografiche ho illustrato minutamente questa parte tanto delicata relativa all'istologia ontogenetica (mi si conceda, per ora, l'espressione) delle piastrine.

Ora, se pensiamo che tutte queste fasi progressive si succedono con ordine naturale dalla più semplice alla più complessa e che di esse le più semplici intercedono, sopratutto, nella zona chiara dell'eritrocita o in prossimità immediata dello stesso mentre le più complesse sono sparse, più che altro, nel plasma a distanza dall'eritrocita, dobbiamo concludere logicamente che le piastrine più semplici, appartenenti alla II categoria, sono di recente derivazione e perchè tali poco o niente differenziate mentre le piastrine più complesse, appartenenti alla I categoria, sonopiastrine di antica derivazione, la cui personalità istologica si è potuta, pertanto, costituire.

Le prime meritano dunque il nome di piastrine *giovani*, le seconde di piastrine *mature, costituite.*

Intanto, poichè tutte le varietà di piastrine altro non rappresentano che una successiva progressione istologica della piastrina acidofila anista, in base alle conoscenze da noi precedentemente acquistate intorno all'origine di questa, possiamo senz'altro stabilire, che *tutte le varietà di piastrine, per via diretta o indiretta, derivano essenzialmente da una sostanza acidofila anista contenuta nel globulo rosso* (β).

(β) Quanto ho detto in questo capitolo e nel precedente rappresenta, potrei dire, la media di molte osservazioni raccolte a preferenza dal sangue umano e allo stato normale e in diverse condizioni di malattia. Tanto l'istologia delle piastrine quanto le semplici attitudini cromatiche della sostanza acidofila anista contenuta nel globulo rosso o da esso fuoriuscita, mentre soffrono già nell'uomo piccole varia-

V. — Caratteri microchimici delle piastrine. Quali elementi del globulo rosso siano impegnati nella loro derivazione.

Studieremo, dal lato chimico, sia le piastrine come la sostanza acidofila anista e altre sostanze del globulo rosso che eventualmente compartecipino alla piastrinogenesi.

I. Piastrina giovane e sostanze equivalenti del globulo rosso. — Prenderemo qui in esame la piastrina anista e la sostanza anista del globulo rosso e considereremo i due elementi nella loro fase acidofila. Per la fase anfofila di entrambi e per la granulazione che interviene nella costituzione del primo sarà valevole quanto, diremo in appresso a proposito della sostanza intermedia e, rispettivamente, della granulazione della piastrina costituita.

La sostanza anista acidofila del globulo rosso, possedendo una debole affinità verso i colori acidi, è debolmente basica. Si scioglie in acidi molto diluiti, tanto che avvicendandosi l'azione di questi ultimi, es. HCl, ripetute volte sopra uno strato di sangue completamente fissato, resta nell'eritrocita al posto di essa una perdita di sostanza crateriforme, mentre il mantello emoglobinico, più o meno usurato, mostra talora dei granuli di disgregamento costituiti evidentemente da ematina: con questo trattamento quella parte della stessa sostanza che era fuoriuscita dall'eritrocita scompare del tutto. Esponendo lo strato di sangue, prima che abbia

---

zioni da individuo a individuo a norma della crasi sanguigna, prendono poi un contegno sensibilmente diverso da quello riportato, suscettibile ancora di piccole variazioni relative all'individuo e alla specie, negli altri mammiferi in genere. Tralasciando qui le variazioni individuali dell'uomo (che spesso, come quelle che intercedono nelle piastrinosi di alto grado, portano nella piastrina una prevalenza eccessiva dei radicali basofili, nonchè delle modificazioni intime di morfologia, fino al punto da aversi quella che ho chiamato altra volta *piastrina figurata*) e le variazioni relative alla specie e all'individuo degli altri mammiferi, mi fermerò brevemente sul contegno sensibilmente diverso che presenta la piastrinogenesi negli altri mammiferi in genere. Le osservazioni si possono compendiare in questi termini: *l'istologia della loro piastrinogenesi soffre nei caratteri morfologici frequenti deviazioni dal tipo e nei caratteri di colorazione, anche per la sostanza acidofila anista del globulo rosso eventualmente divenuta anfofila, manifesta una forte diminuzione dei radicali basofili con prevalenza dei radicali acidofili.*

E' dato così incontrare nel sangue di cavia, topo, coniglio un gran numero di piastrine che, dal lato morfologico, si allontanano dalle comuni piastrine dell'uomo per differenze di forma, dimensioni e struttura: la forma è divenuta asimmetricamente poligonare — talora losangica con marcata accentuazione degli apici — o poco definita, per salienze e insenature pronunziate che si manifestano sul contorno; le dimensioni sorpassano i limiti consueti e possono raggiungere, perfino, 5,2-5,6 μ; la struttura è notevolmente differenziata, e accanto a un disco mediano grande, a contorno preciso, fornito di ineguaglianze in forma di granuli e blocchicini in tutta la sua massa, presenta una fine striatura a raggi nella sostanza intermedia senza che, per questo, si tratti di una piastrina figurata. In condizioni anormali, può nascere una sproporzione di massa tra la sostanza mediana e le zollicine periferiche, nel senso che la prima si riduce notevolmente, mentre le seconde assumono un volume eccessivo, o viceversa. Queste deviazioni dal tipo s'incontrano ancora, con una certa frequenza, nei solipedi e nel cane: in questi animali divengono poi frequentissime in alcuni stati morbosi, per lo più associati a piastrinosi (suppurazioni a lungo decorso, anemie da tossinfezioni - digiuno, nei cani); ma se questa particolarità non

subìta la fissazione completa, ad elevata temperatura (specialmente al calore umido) per un tempo anche non lungo, detta sostanza coagula sensibilmente, come può rilevarsi dal semplice fatto che, pur restando anista, perde la sua omogeneità mostrando sopra un fondo a margini indistinti degli ammassi, vere zavorre, di sostanza condensata. Questo il motivo per cui nello studio delle piastrine (le quali, come sappiamo, derivano essenzialmente da essa) i metodi di fissazione al calore riescono inadatti: nelle figure ottenute da Engel con questi metodi le piastrine hanno una immagine oscura (piastrine *quasi amorfe*) e detta sostanza le avvolge come una poltiglia informe. La coagulazione mediante il calore accelera la solubilità di essa negli acidi diluiti. In presenza di una soluzione concentrata di $(NH_4)_2 SO_4$ che agisca per un certo tempo, essa perde egualmente il suo aspetto omogeneo e acquista un'apparenza molto somigliante a quella conferitale dal calore: un effetto pressochè identico vi esplicano le soluzioni di $MgSO_4$, NH_3, NaOH e l'acqua di Ca. Saggiando con ripetuti tentativi il contegno della sostanza in presenza dei sali di Cu (si depone sullo strato di sangue completamente fissato una piccola quantità di soluzione diluitissima di KOH e poi da una estremità del vetrino covroggetti, sul quale lo strato di sangue è disteso, si fa pervenire in mezzo al liquido una traccia di soluzione diluitissima di $Cu\,SO_4$) sono riuscito ad accertare in essa una classica reazione del biureto, simile a quella delle sostanze proteiche genuine.

Tutto ciò desta il convincimento che la sostanza in esame appartenga al gruppo

---

è sufficiente a dimostrare che tali deviazioni dal tipo rappresentino un'alterazione morbosa della piastrina, il fatto che esse s'incontrano ancora — abbondanti — nel sangue normale di altri mammiferi inferiori, contraddice questa ipotesi.

Quanto ai caratteri di colorazione, la prevalenza dei radicali acidofili modifica notevolmente le attitudini cromatiche della piastrina. La piastrina anista (e la sostanza anista degli eritrociti, anche se fuoriuscita) si conserva facilmente acidofila e anche nel caso divenga anfofila, difficilmente l'anfofilia progredisce a tal segno nel radicale basofilo da evitarsi il predominio del radicale contrario. L'acidofilia e l'anfofilia con predominio del radicale acidofilo si manifesteranno, più in là, nella sostanza intermedia della piastrina con struttura. Quanto, poi, agli elementi basofili che intervengono come elementi di struttura nella piastrina ancor giovane o già costituita, nei granuli della sostanza intermedia e nelle zollicine periferiche i radicali basofili restano sostituiti in grande proporzione da radicali acidofili, per modo che con la doppia colorazione essi prendono una tinta rosa-violetta e nella semplice colorazione al bleu di metilene una tinta azzurro-verde che sta tra il colorito verde-azzurro degli eritrociti e il colorito azzurro-carico della sostanza nucleare dei leucociti: solamente la sostanza mediana resta alquanto risparmiata dalla invasione dei radicali acidofili. Una condizione molto frequente ad avverarsi nella sostanza mediana, ma specialmente nelle zollicine e nei granuli, è la metacromasia e l'acidofilia. In casi speciali, tutta la piastrina, non esclusa la sostanza mediana, si presenta squisitamente acidofila (comunissimo nei cani a digiuno, oltre il 10° giorno): la piastrina in tal caso possiede le stesse attitudini cromatiche del mantello emoglobinico degli eritrociti.

Intanto, questa nota ci spiega in buona parte le apparenti contraddizioni degli AA. circa la definizione dei caratteri istologici delle piastrine: essi si sono trovati, spesso, in condizioni di ricerca differenti in rapporto alla specie (per non dire in rapporto allo stato individuale della crasi sanguigna) e non è esclusa anche la possibilità che, a parità di tali condizioni, abbiano tenuto conto solamente dell'una o dell'altra varietà di piastrine perdendo di vista, nell'apprezzamento definitivo, il valore dell'insieme nel suo ordine di connessione.

delle globuline. L'unica globulina suscettibile di essere rivelata nell'eritrocita è quella che sta legata alla ematina nella molecola emoglobinica costituendone il gruppo proteico: dunque, se la sostanza in esame è una globulina, sarà identificabile con la *globina*. Ora, il convincimento che essa sia proprio una globulina e di conseguenza la globina costituente il gruppo proteico della molecola emoglobinica, viene chiuso affermativamente da diverse circostanze, alcune delle quali sono senz'altro dimostrative:

a) è certo intanto, per la speciale sua reattività in presenza dei sali di Cu, che la sostanza acidofila anista sia una proteina. L'unica proteina che contiene il corpuscolo rosso è la globulina del suo cromoproteide (Hammarsten ha dimostrato che la presunta β-globulina incontrata da Halliburton e Friend nella massa stromica dei corpuscoli rossi non è che un nucleoproteide);

b) l'emoglobina costituisce, nei vivipari, fino al 93.47 % della massa azotata totale dei corpuscoli rossi e in nessun caso questa proporzione pare suscettibile di notevoli oscillazioni in meno (14). Mentre la quantità relativamente grande di globulina contenuta, così, negli eritrociti varrebbe a spiegarci la quantità relativamente grande di sostanza acidofila anista che fuoriesce, talora, dal corpuscolo rosso e di piastrine che fuoriescono (le quali, ripetiamo, derivano essenzialmente da essa), non sarebbe a ciò sufficiente il piccolo residuo azotato che ne avanza, inferiore o poco superiore al 10 % della massa azotata totale;

c) la piastrinogenesi pare accelerata da alcune condizioni capaci di mettere in libertà la globulina. Costantemente accelerata è nella clorosi, ove esiste più oligocromemia che oligocitemia: nella clorosi Stintzing e Gumprecht hanno dimostrato che il residuo secco del sangue è più elevato che nelle comuni anemie, ove l'oligocromemia e l'oligocitemia si conservano approssimativamente nello stesso rapporto: ora, l'aumento del residuo secco può essere dovuto sia al fatto che la depressione del tasso emoglobinico avviene, almeno prevalentemente, a carico della sola ematina, sia al fatto che nella clorosi esiste uno stroma globulare maggiore che nelle anzidette anemie (Engel, l. cit.). Nel caso che si avverasse la prima ipotesi, l'acceleramento della piastrinogenesi si potrebbe appunto spiegare col fatto che la globulina degli eritrociti vien messa in libertà dalla sua combinazione salina o eterea con l'ematina; in mancanza della prima ipotesi tale spiegazione non sarebbe peraltro meno legittima, se si consideri che la forte depressione del tasso emoglobinico (a prescindere da diversi caratteri chimico-fisici del sangue clorotico) non può non danneggiare il concatenamento chimico della globulina residuale degli eritrociti;

d) la sostanza acidofila anista possiede con la sostanza emoglobinica rapporti istologici molto intimi. In fatti, occupano entrambe una zona superficiale del corpuscolo rosso, in molti casi si continuano tra loro insensibilmente e sempre che l'una sia fuoriuscita dal corpuscolo rosso il mantello emoglobinico resta usurato, approssimativamente, in misura equivalente. Esse offrono, poi, le stesse attitudini verso le colorazioni acide o basiche, non differendo tra loro che per diversa intensità di colorazione: acidofile entrambi, la sostanza emoglobinica prende con la doppia colorazione una tinta rosea, tendente all'oscuro per l'influenza dei vapori osmici, e

la sostanza acidofila anista una *nuance* rosea; il solo bleu di metilene conferisce alla prima una tinta verde-azzurra, alla seconda una *nuance* dello stesso colore. Spesso la fuoriuscita della sostanza acidofila anista o la semplice sua comparsa nel corpuscolo rosso coincide con una tinta metacromatica del mantello emoglobinico, il che sta ad attestare un diverso atteggiamento chimico dell'emoglobina capace, forse, di agevolare la messa in libertà della globulina;

e) la globulina, che dalle comuni proteine si distingue specialmente per essere meno solubile e più precipitabile, è l'elemento tra esse meglio adatto a concatenare chimicamente gli elementi basofili che entreranno nella struttura della piastrina. Le ricerche di Schulz (15) dimostrano che la globulina del corpuscolo rosso possiede le reazioni caratteristiche degli *istoni*. Al pari degl'istoni è fornita di proprietà basiche: l'HCl diluitissimo la distacca facilmente dalla sua combinazione con l'ematina e il cloridrato di globina che ne risulta, mentre si distacca per diversi riguardi dalle acido-proteine e dai proteosi primarii, manifesta ancora le reazioni caratteristiche degl'istoni. Il fatto che gl'istoni sono sempre legati all'acido nucleinico (come nel *nucleoistone* di Lilienfeld in cui l'acido nucleinico entra combinato allo stato di nucleina) lascia presumere già l'importanza della globulina circa l'assunzione di questo gruppo prostetico che rientra nelle combinazioni più indispensabili di ogni cellula (nucleine, nucleoproteidi, nucleoglicoproteidi) e di ogni piastrina costituita (nucleina, nucleoproteide: v. appresso). Già non è da escludere la possibilità che la globulina intrattenga nel proteide emoglobinico, accanto all'ematina il gruppo prostetico dato dall'acido nucleinico: Schulz dimostrò che nella scomposizione dell'emoglobina resta, oltre l'ematina e la globulina, un *deficit* del 9,3 % del quale non sa darsi ragione; d'altra parte, la circostanza che lo stroma corpuscolare è costituito in massima o in totalità di nucleoproteide e che il nucleo proteide e la nucleina abbondano a dismisura nei corpuscoli rossi giovani (negli ovipari in qualsiasi età del corpuscolo rosso) lascia fortemente dubitare se l'acido nucleinico rimanga estraneo alle affinità acide della globulina.

Così resta dimostrato che la sostanza acidofila anista del globulo rosso altro non è se non la globulina del suo proteide emoglobinico messa in libertà, per una ragione qualsiasi, dall'ematina. Di conseguenza, la piastrina acidofila anista è costituita da globulina e può definirsi, correttamente, *la globina del globulo rosso che, divenuta libera, ha acquistato, con l'intervento di una demarcazione periferica, una differenziazione di forma.*

Resta ora a determinare la natura chimica degli elementi basofili (sostanza mediana, granuli, zollicine) della piastrina costituita e le sostanze del globulo rosso che a quelli corrispondono: diremo, in ultimo, della sostanza intermedia della piastrina costituita.

(*Continua*).

II.

OSPEDALE AL POLICLINICO UMBERTO I - PADIGLIONE VI
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Contributo clinico allo studio delle anemie gravi di origine infettiva

per il dr. BENO CICATERRI, aiuto.

Fra le varie dottrine emesse a spiegare la patogenesi delle anemie gravi ed anche della anemia perniciosa progressiva, quella microbica infettiva se è relativamente recente, pure per i progressi della tecnica batteriologica è entrata oramai vittoriosa non sopra le altre, bensì a lato di esse. Ma i casi di anemie gravi, veramente infettive, in cui cioè l' invasione dell'organismo da parte di una o più specie microbiche fosse senza dubbio la causa e non una complicazione dello stato anemico stesso, non sono molti. Perciò noi crediamo utile riportare (per gentile concessione del prof. Ascoli) la storia clinica di un caso caduto sotto la nostra osservazione nel decorso anno, e farla seguire da brevi osservazioni dedotte dalla casuistica esistente.

V. L., di anni 11, da Rocca di Papa: nulla di notevole in via ereditaria. L' infermo è nato sano, a termine e non ha precedentemente sofferto di malattia alcuna. Nella terza decade del giugno 1906 gli si manifestò un foruncolo alla regione temporale destra, circondato da un vasto edema che prendeva la tempia, la guancia ed il collo; ebbe febbre elevata, ma tutto sembrò guarito in cinque o sei giorni. Quando il piccolo infermo cominciò ad accusare prima dolore alla gola, poi dolore alla spalla, al gomito destro ed alla regione lombare; era costretto al letto e febbricitava.

La madre non sa dirci se il bambino accusasse brividi e sudore, ma afferma che la febbre talora rimetteva completamente. Da allora il malato si è levato raramente dal letto. La madre si accorse sin dal principio che gli si erano tumefatte le ghiandole del collo, e che, pur non dimagrando, era divenuto pallido, cereo. Mangiava con discreto appetito, digeriva bene, aveva talora diarrea; i dolori non sono mai cessati, ma vagavano da una regione all'altra.

Entra nel nostro padiglione il 15 settembre 1906. Si lagna di dolorabilità alla parete anteriore del torace; ha poca tosse, non espettora. L'appetito è conservato, la digestione buona, l'alvo talora diarroico. Ha febbre a 37°.3.

La cute del volto e del tronco è pallidissima, cerea: le mucose esangui. Si notano numerose petecchie della grandezza di una testa di spillo ad una lente sul tronco, più scarse sugli arti, tutte in vario grado di evoluzione. Il pannicolo adiposo è ben mantenuto.

Nulla di notevole a carico dei polmoni. La punta del cuore sta al 4° spazio un dito indentro della emiclaveare, il ventricolo destro non si mostra ingrandito. Il 1° tono è debole seguito da un soffio dolce udibile su tutti i focolai d'ascoltazione, ma meglio alla base. Il 2° tono è forte sugli orifici arteriosi. Il fegato in alto è nei confini normali, in basso invece deborda dall'arcata costale due dita all'ipocondrio, tre dita sulla mammillare, sulla linea mediana giunge a circa due centimetri sotto la metà della linea xifoombelicale; si nasconde sotto l'arco costale sinistro lungo la mammillare. La massima altezza di 13 cm. si trova sulla linea mammillare, la superficie è liscia, la consistenza

aumentata, il margine smusso. La milza giunge in alto alla 6ª costola lungo l'ascellare media, in avanti esce da sotto l'arcata costale a due dita dalla linea mediana, giunge fino ad un dito dall'ombelico. Il margine inferiore si mantiene a questa altezza; notasi in esso una incisura. Il suo maggior diametro è di 16 cm. La superficie è liscia, la consistenza molto aumentata; è indolente alla pressione, e molto mobile.

La pressione sulle ossa riesce dolorosa, specie sul manubrio sternale.

Si rileva notevole ingrossamento del ganglio preauricolare destro, che raggiunge la grandezza di una nocciola; è duro, indolente. I gangli sottomascellari sono tumidi, riuniti fra loro, di grandezza varia, non spostabili, indolenti, piuttosto duri. Nelle altre regioni del collo, sotto le ascelle ed agli inguini, si palpano gangli, che dalla grossezza di un grano di riso, giungono fino ad una nocciola. Palpabili sono anche i gangli delle fosse iliache interne. Il malato è apatico, si leva raramente di letto, non accusa sofferenze all' infuori dei dolori ossei. L'urina è normale per quantità e qualità; l'alvo è diarroico. Il polso oscilla intorno a 90.

Nei primi giorni di degenza si nota che la temperatura è al mattino intorno ai 37°, talvolta rimanendo pochi decimi al disotto, talvolta superandolo, ma nelle ore pomeridiane e notturne giunge ai 38°, qualche volta a 39°. Lo esame del sangue praticato il 16 settembre dà 2,080,000 globuli rossi, 17,500 globuli bianchi, emoglobina 30 %, valore globulare 0.72. L'esame dei preparati colorati fa rilevare psichilocitosi poco accentuata, anisocitosi, policromatofilia, scarsi normoblasti.

Dei leucociti 12.30 % di polinucleati neutrofili, 2 % di forme di passaggio, 1 % di mielociti ed 1 % di eosinofili, 83 % di linfociti.

Il 18 settembre l'esame è presso a poco identico: globuli rossi 2,100,000, globuli bianchi 10,700, emoglobina 30 %, valore globulare 0.71: a carico delle emazie le stesse alterazioni che nell'esame precedente: la formula leucocitaria è la seguente: polinucleati neutrofili 14 %, forme di passaggic 2 % eosinofili 1 %, linfociti 83 %.

L'infermo si lagna sempre di dolore all'omero sinistro ed allo sterno.

Il 1° ottobre si trova: globuli rossi 1,600,000, globuli bianchi 7300, Hb. 30 %, valore globulare 0.93; psichilocitosi, anisocitosi, policromatofilia, e normoblasti. Polinucleati neutrofili 16 %, forme di passaggio 3 %, eosinofili 1 %, linfociti 80 %.

Il 12 ottobre: globuli rossi 1,344,000, globuli bianchi 5700, Hb. 20 %, valore globulare 0.74. Polinucleati neutrofili 31 %, forme di passaggio 3 %, eosinofili 1 %, linfociti 65 %.

Intanto l'infermo rimane nelle condizioni già descritte al giorno di entrata in ospedale; la febbre è continua, con accentuazioni nel pomeriggio e nella notte, raggiunge solo di rado i 39°. Il polso è piccolo, oscilla da 120 a 130. Periodi di diarrea si alternano a periodi di defecazione normale: le feci non contengono mai sangue, non vi esistono parassiti intestinali.

E' qui da notarsi che il piccolo infermo aveva praticato dal giorno di ingresso fino al 2 ottobre cinque applicazioni di raggi X della durata di 10 minuti ciascuna sulla regione splenica. Dal 19 settembre in poi gli veniva fatta ogni giorno per iniezioni una intensa cura arsenicale.

Il 30 ottobre si constata quanto segue: l'infermo da qualche giorno è di umore più lieto, la febbre e la diarrea sono scomparse, il polso oscilla da 80 a 90, è alquanto più pieno di prima.

Il piccolo malato si alza tutti i giorni per qualche ora. Il fegato mostra sull'emiclaveare l'altezza massima di 10 cm., è meno consistente che all'ingresso. La milza ha un'altezza massima di 12 cm., quindi è notevolmente diminuita. I gangli sempre palpabili in tutte le regioni sono un po' im-

piccioliti; sono scomparsi i dolori ossei spontanei ed alla palpazione. Un nuovo esame di sangue il 30 ottobre dà i seguenti risultati: emazie 1,232,000, leucociti 3400, Hb. 25 %, valore globulare 1.01; si osservano le alterazioni più volte dette a carico dei globuli rossi. La forma leucocitaria dà: polinucleati neutrofili 12 %, forme di passaggio 1 %, eosinofili 1 %, linfociti 86 %.

Nella prima metà di novembre nulla di notevole nella storia clinica; il 14 di detto mese si sospende l'arsenico e si inizia la cura di ferro per iniezioni ipodermiche.

Il 16 novembre un nuovo esame di sangue dà: globuli rossi 950,000, globuli bianchi 2500, Hb. 20 %, valore globulare 1.005. Scarsissimi i normoblasti. La formula leucocitaria è la seguente: polinucleati neutrofili 14 %, forme di passaggio 1 %, eosinofili 1 %, linfociti 84 %. Notevole è in tutti gli esami la forte prevalenza dei linfociti grandi.

Nella terza decade di novembre le condizioni del piccolo malato si vanno aggravando; non si leva più di letto, a fatica si pone seduto, si affanna al più piccolo movimento; accusa di nuovo dolori ossei, ronzìo alle orecchie, vertigini. Il 23 novembre la febbre diviene continua, non scende più sotto i 38°, sorpassa per molte ore del giorno i 39°; l'infermo ha vomito, che da allora si ripete spesso in tutte le ore del giorno sino alla morte, ha anoressia, diarrea. Si lagna di estrema debolezza, il polso oscilla intorno a 130, è debolissimo.

Il 28 novembre si nota che il malato è abbattutissimo, non può levare il capo dal guanciale, ha dispnea, vertigini, oscuramenti di vista, ronzii; seguita l'anoressia, il vomito e la diarrea. Il pallore generale è intensissimo, le mucose scolorate; gravi sono i dolori ossei spontanei ed alla pressione sullo sterno e sulle ossa lunghe. Nulla di nuovo all'esame del torace. La punta del cuore sta nel mezzo tra l'ascellare anteriore e la mammillare al quinto spazio intercostale, l'ottusità cardiaca è in toto ingrandita; l'itto è debole, il polso dà 144 battute al minuto, è disuguale, aritmico, debolissimo.

I toni del cuore sono deboli, alla base si ascoltano soffi dolci e lievi; notevoli ondulazioni venose in corrispondenza del bulbo delle giugulari.

L'esame del sangue dà 654,000 emazie, 2300 leucociti, Hb 20 %, valore globulare 1.5. Le alterazioni dei globuli rossi e la formula leucocitaria come nell'ultimo esame.

Tutto il 29 novembre la temperatura è rimasta al disopra di 39°, raggiungendo talora i 40°, il polso è intorno ai 140, il respiro da 40 a 50 per minuto. Il 30 la temperatura tende a diminuire, cade al disotto di 38° alla sera, ed alla mezzanotte, poco prima di morire, segna 37°. L'infermo muore con intensa dispnea, emettendo fievoli gemiti.

L'autopsia fu eseguita circa trenta ore dopo la morte; si trovò il reperto anatomopatologico di un'anemia perniciosa. Si notava subito l'estremo pallore della cute, come degli organi interni.

Le ghiandole linfatiche mostrano un discreto aumento di volume al collo, come alle altre regioni, poco ingranditi sono i gangli mesenterici.

Nulla di notevole a carico delle pleure e polmoni.

Il cuore è pallidissimo e mostra una punteggiatura bianco-giallastra, dovuta alle parti in più intensa degenerazione grassa.

Il fegato è liscio, poco aumentato di volume; al taglio i lobuli sono evidenti; nella parte centrale di essi si vede una colorazione ocracea con puntìcini gialli per infiltrazione grassa.

La milza è aumentata di volume e di consistenza, presenta quasi la struttura normale.

Nell'intestino si vede un ingrandimento dei follicoli linfatici, che si presentano sollevati sulla superficie della mucosa.

Il midollo delle ossa lunghe è divenuto rosso.

Esame microscopico. — Nel cuore e precisamente nel centro dei fascetti di fibrocellule muscolari striate del miocardio, specie in quelli prossimi all'endocardio, si notano aree di degenerazione grassa. Tra le singole fibre si vedono scarsi leucociti, e qua e là emboli batterici; che alla periferia lasciano distinguere gli speciali aggruppamenti degli stafilococchi, e catene di streptococchi, e che di tali microrganismi appunto si dimostrano composti trattati col Gram.

Nel fegato si nota anzitutto forte stasi (dilatazione delle colonne di cellule epatiche), poi degenerazione grassa discretamente accentuata nelle cellule del centro dell'acino, e in tutte le altre infiltrazioni di pigmento ematico; inoltre qua e là i soliti accumuli di stafilococchi e streptococchi contenuti sotto forma di zooglee nei vasellini sanguigni, e cospicua infiltrazione leucocitaria del connettivo, che accompagna i vasi. La polpa splenica è ben conservata; in essa si nota un accumulo straordinario di elementi linfoidi e di leucociti, molti dei quali polinucleati. Il numero dei leucociti col nucleo in cariorressi è molto inferiore a quanto vedremo nel midollo osseo. Si vedono scarsissime emazie nucleate; le trabecole spleniche sono ispessite, esistono numerosi fagociti con pigmento, colonie di stafilococchi e streptococchi disseminate, più numerose sotto la capsula, specie al limite della sostanza splenica stessa.

La capsula renale come i glomeruli non presentano nulla di anormale. I tubuli invece, specie i retti, non presentano un rivestimento epiteliale perfettamente normale, ma qua e là le cellule di rivestimento mancano del loro nucleo ed il protoplasma si mostra più o meno intorbidato. Fra i singoli canalicoli si notano accumuli di stafilococchi e streptococchi in vicinanza dei quali si vedono leucociti ed elementi d'infiltrazione.

Nel midollo osseo risalta subito l'enorme aumento di leucociti, che in gran parte sono polinucleati; un buon numero di questi presenta il nucleo in cariorrexi. Si vedono pure molti mononucleari grandi, emazie nucleate megaloblasti e normoblasti). Sono scarsi i mieloplaxi. Anche nel midollo osseo si nota accumulo di stafilococchi e streptococchi, specie in corrispondenza dei vasellini e dei capillari. Intorno ai vasi di un certo calibro, si ha infiltrazione leucocitaria, come l'indizio di una raccolta, reazione all'invasione stafilo-streptococcica, rappresentata dalla polinucleosi neutrofila; mentre si nota pure la reazione del midollo allo stato anemico.

Nelle glandole linfatiche si nota anzitutto enorme accumulo di elementi linfoidi; il reticolo di sostegno si mostra a maglie molto larghe, quasichè fossero state dilatate dall'accumulo dell'essudato. Attorno ai seni si nota aumento degli elementi connettivali, e qua e là i soliti accumuli di stafilococchi e streptococchi. La capsula del ganglio è notevolmente ispessita.

Abbiamo dunque veduto nella storia clinica riportata lo svolgersi d'una affezione acuta, in cui due sintomi predominavano: 1° la febbre, dapprima a tipo intermittente e poi continuo remittente, che accompagnò dall'inizio all'esito mortale il processo morboso, e che (esclusi altri processi, come il tifo, la tubercolosi, l'endocardite, ecc.), fu troppo elevata e costante perchè si potesse spiegare colla sola distruzione globulare; 2° il grave stato anemico. Questo attrasse in modo speciale la nostra attenzione, e ci fece ammettere la diagnosi di anemia perniciosa progressiva. Certo che le emorragie cutanee, la febbre, il tumore di milza deponevano per uno stato infettivo; ma la storia clinica e gli esami ripetuti di sangue orientavano la diagnosi verso il concetto della *forma acuta dell'anemia perniciosa progressiva,* « intendendosi sotto tale denominazione — dice il Bozzolo — l'anemia e la sua rapida e perniciosa

progressività ». L'autopsia rivelò pertanto insieme alle alterazioni proprie d'una anemia perniciosa, un'invasione degli organi da parte di germi, che mostravano i caratteri di stafilococchi e streptococchi.

Ci si potrebbe obbiettare che il reperto batteriologico sia una complicazione piuttostochè la causa dello stato anemico. Noi sappiamo infatti che non è rara la complicazione infettiva e l'insorgenza di stati setticoemici durante forme di anemia. Così l'Erb *junior* cita casi suoi, e ne riporta dell'Holst, del Türck e di altri autori, in cui si trattava di complicazioni setticemiche in leucemie acute.

Ma dalla storia del caso da noi riportato, il nesso di causa ad effetto risulta così logico, che l'obbiezione ci sembra invero un fuor di luogo. Ed in seguito noi riassumeremo altri casi simili al nostro terminati in guarigione, in cui l'organismo liberandosi dalla causa infettiva, si libera pure dallo stato anemico (come in due casi di anemia da b. di Eberth). Nel nostro malato l'inizio dello stato anemico e della febbre coincidono colla manifestazione di un foruncolo, porta d'ingresso dei germi: e se manca l'esame batteriologico del sangue in vita, il decorso clinico e l'autopsia escludono assolutamente che si debba parlare solo di un'invasione dei germi *post-mortem.* Vediamo allora in quale relazione possono essere gli stati anemici con gli stati setticoemici.

L'etiologia dell'anemia perniciosa, dicevamo dunque, si è arricchita di nuove concezioni, e la causa infettiva è entrata anche in questo capitolo della patologia.

Già il Grawitz scriveva: « La genesi del complesso sintomatico dell'anemia perniciosa non è unilaterale, poichè parecchi e svariati momenti morbosi possono essere in grado di richiamarla ».

Certo le ricerche batteriologiche non sono nuove in questo campo, ma fino a poco tempo fa sembrava non fossero ancora sufficienti a spiegare la patogenesi della malattia. Qualche anno fa Feltz ed Engel avevano visto dei bacilli nel sangue, ed Henrot vi aveva notato delle piccole granulazioni, ma tali reperti non furono confermati, come pure i reperti di Petrone, Frankenhäuser e Klebs. Ricorderemo pure come lo Zchohke e l'Imminger attribuiscono l'anemia perniciosa progressiva dei buoi e dei cavalli ad infezione, e che essa è trasmissibile anche all'uomo.

« Più recentemente, scrive il Donzello, il Pane ha trovato nel sangue di un ammalato di anemia perniciosa progressiva un bacillo sottilissimo, che andò perduto dopo il terzo trapianto: anche Fischer ed Auller hanno creduto di poter dimostrare in questa forma morbosa la presenza in circolo di streptococchi. Silva nel 1894 in due casi isolò dal sangue del cuore lo stafilococco piogeno albo, il Mircoli ed il Bozzolo più tardi dimostrarono nel sangue circolante di ammalati di anemia perniciosa il *bacterium coli*, ed in un caso descritto dal Caccini, il Marchiafava notò più volte forme ameboidi endoglobulari, alle quali essi diedero importanza nell'etiologia del morbo di Biermer ».

Uno dei casi del Silva somiglia molto ad un caso (che noi riporteremo in seguito), pubblicato dal Bozzolo nel 1897; trattavasi di un mandriano, che, oltre ai sintomi di grave anemia presentò dolore e tumefazione alla regione deltoidea destra con febbre alta per la localizzazione dello stafilococco, mentre in vita le colture del sangue riuscirono sterili. Il Bonardi pubblicò altri due casi di simile alterazione del sangue: uno dovuto a setticemia da *proteus vulgaris*, l'altro a setticemia da *bacillus coli communis*.

Era risaputo da molto tempo e da tutti ammesso che le infezioni croniche, tubercolosi, paludismo, sifilide, come le croniche intossicazioni dànno anemie, e talora anche anemie a tipo pernicioso. « caratterizzate cioè da una deglobulizzazione estrema, che si produce in maniera lenta, continua, progressiva, ciò che non esclude remissioni e guarigione ».

E, come le infezioni croniche ogni infezione acuta s'accompagna ad un certo grado d'anemia, che scompare rapidamente nella convalescenza; basta pensare al reumatismo articolare acuto, specie se complicato ad endocardite, all'osteomielite, ecc.; ma è raro che nel corso delle affezioni acute, anche gravi, anche setticemiche, la cifra globulare s'abbassi al disotto di tre milioni e mezzo. Non è di queste anemie passeggere che noi intendiamo qui di occuparci: di esse ha ben presto ragione l'organismo, sia perchè al cessare dell'infezione cessa la produzione dell'emolisine, e quindi la distruzione globulare, sia per la reazione degli organi emopoietici, o meglio del midollo osseo, che secondo H. Dominici « in tutti gli stati infettivi reagisce non solo per formare leucociti, ma anche per formare globuli rossi, come lo prova la pullulazione alle volte considerevole dell'emazie nucleate in seno a questo tessuto ». Dicevamo, dunque, non delle anemie secondarie ad infezioni croniche ed acute coi caratteri sopra descritti noi vogliamo qui parlare. Esistono invece casi in cui un'infezione acuta, a tipo setticemico, può provocare un'anemia grave.

In questa enunciazione è racchiuso il concetto patogenetico delle anemie che vogliamo studiare.

Desumeremo e dal nostro caso e dagli altri, che brevemente riassumeremo, nozioni più precise circa la specie degli agenti causali più comuni.

Riportiamo intanto la casuistica meglio studiata.

E ci piace cominciare col caso già accennato del Bozzolo, che ne fece argomento di una sua lezione, anche perchè esso è di molto anteriore agli altri che riassumeremo in seguito.

Nell'aprile 1897 era accolto nella clinica del Bozzolo un giovane contadino in gravissime condizioni. Egli all'età di 15 anni aveva cominciato a soffrire cefalea, vertigini, ambliopie passeggere e frequenti, ed abbondanti epistassi; ebbe anche frequenti diarree con scarso sangue, e da allora divenne e rimase sempre pallidissimo Un anno innanzi era stato ricoverato nella clinica medica propedeutica per un'ulcera boccale, febbre e grave stato anemico: 960,000 globuli rossi, 4200 leucociti, emometria 10-15. Uscì migliorato

dopo 4 mesi, ma nell'aprile 1907 riapparvero le ulceri boccali e gravissima debolezza. Il giorno 22 aprile all'entrare in clinica si notava estremo pallore della cute e mucose, macchie emorragiche sul tronco e sugli arti, tumore di milza, polso molle a 120, temperatura 40° 6, respiro 18-20, feci diarroiche, non presenza in esse di elminti, nulla di patologico nelle urine. L'esame del sangue dette il seguente risultato: emometria (Fleischl) 20-25, globuli rossi 1,250,000, globuli bianchi 1340, valore globulare eguale ad uno. Scarsissimi i globuli rossi nucleati; predominio di linfociti piccoli e grandi, molto scarsi i polinucleati neutrofili, non cellule eosinofile. Le colture con sangue preso con puntura dal polpastrello furono sterili; la reazione di Widal negativa. L'infermo morì il 24 aprile.

All'autopsia oltre allo stato anemico spiccatissimo di tutti gli organi, si rinvenne una colite e proctite alcerativa; negli organi interni si trovarono ammassi di microrganismi riconosciuti per il *b. coli communis*, che l'A. dimostra non dovuti a fatto di migrazione postmortale.

Sul principio del 1906 i dottori F. Mouisset, G. Mouriquand e Thévenot osservarono una donna di 29 anni, accolta in ospedale per un'affezione febbrile mal determinata e con gravi sintomi anemici. Ciò che risultava subito in essa era un pallore estremo: la pelle aveva una tinta giallo-cerea, e le mucose erano oltremodo scolorate. L'esame del sangue mostrava cifre analoghe a quelle che si riscontrano nell'anemia perniciosa: i globuli rossi erano 1,084,000 con un valore globulare quasi normale, esisteva poichilocitosi ed un certo numero di emazie nucleate; i globuli bianchi erano in numero quasi normale, ma presentavano una mononucleosi marcata. In presenza di questa affezione si pensò ad una setticemia; la coltura del sangue diede b. di Eberth in abbondanza, e la sierodiagnosi fu positiva. Si trattava dunque di una setticemia ebertiana, e non di una febbre tifoide, di cui i sintomi intestinali mancavano d'altronde completamente. La paziente potè abbandonare l'ospedale guarita solo dopo tre mesi.

In due casi più recenti osservati dal dottor Brugnola, assistente alla clinica medica dell'Università di Sassari, l'anemia acuta era sintomatica di una setticemia da tetrageni. La 1ª malata, una donna di 40 anni con febbre, presentava un'anemia considerevole; 668,000 globuli rossi con un valore globulare molto aumentato, deformazioni globulari, globuli piccoli e giganti; 4000 globuli bianchi con mononucleosi. La milza ed i gangli erano leggermente aumentati di volume, aveva soffi anemici al cuore, marcatissimi disturbi digestivi. Da una coltura del sangue si sviluppò e si isolò un micrococco avente tutti i caratteri del tetragono. L'evoluzione della malattia durò circa tre mesi, ed il miglioramento fu lentissimo: al momento di l'asciare lospedale non esisteva più febbre, la milza ed i gangli erano ridivenuti normali, i disturbi digestivi erano scomparsi, ma, quel che più importa, erano scomparse anche le già dette alterazioni del sangue.

La 2ª osservazione riportata dal Brugnola concerne egualmente una setticemia da tetrageni: tuttavia l'anemia era in questo caso molto meno intensa,

poichè la cifra globulare non discese che a 3,184,000 per rimontare a 6,104,000 al momento della convalescenza; il valore globulare era qui al disotto del normale. Aggiungiamo che la milza era leggermente aumentata di volume, che i gangli erano percettibili alla palpazione e che esistevano delle emorragie retiniche. L'evoluzione durò egualmente più di due mesi.

Nell'ospedale di San Giovanni Battista a Torino, il dottor F. P. Arullani osservò anch'egli una setticemia da tetrageni con una deglobulizzazione considerevole, emorragie retiniche, tumefazione splenica; questo caso terminò colla morte, realizzando così il tipo di un'anemia perniciosa progressiva a decorso acuto.

Un caso di anemia infettiva subacuta pubblicò pure il Lecène prodotta da setticemia puerperale.

I dottori Vaquez ed Esmein hanno nel dicembre 1906 pubblicato un caso di anemia grave per setticemia ebertiana. Una donna di 40 anni viene portata all'ospedale di Sant'Antonio al 21° giorno di malattia. Essa presentava i sintomi di una febbre tifoide, ma aveva pure il colorito d'una clorotica, soffriva di melena e presentava emorragie buccogengivali e porpora. La sierodiagnosi di Widal fu positiva sino a 1/70.

L'esame del sangue mostrò la formula sanguigna di un'anemia perniciosa plastica; la cifra dei globuli rossi scese sino a 780,000 con emazie nucleate, anisocitosi, psichilocitosi, discreta policromatofilia. Dalle colture del sangue si poterono isolare uno streptococco a catene corte ed il b. di Eberth. Il decorso di questa anemia fu favorevole, talchè dopo circa un mese e mezzo la formula sanguigna non era più quella d'un'anemia perniciosa.

Altri due casi di anemie gravi da malattie infettive acute sono stati pubblicati dai dottori Ribadeau-Dumas e Poisot; noi li riassumeremo brevemente.

Nel primo si tratta di un fanciullo di 11 anni, condotto all'Ospedale al 15° giorno di malattia; il fanciullo febbricitava. L'esame dei polmoni non presentava nulla di anormale; la punta del cuore batteva energicamente al 6° spazio, si palpava un fremito sistolico e si udiva un soffio sistolico su tutta la regione precordiale, specie però alla base. Il fegato e la milza erano alquanto ingrossati.

Si pensò subito ad un'endocardite: sorprendeva però il colorito pallido cereo del malato. L'esame del sangue diede emazie 1,800,000, leucociti 2200, Hb. 12.5 % al Gowers. A carico dei globuli rossi presenza di normoblasti, anisocitosi e cromofilia.

Il malato morì dopo 6 settimane dall'inizio dell'infermità con febbre alta, diarrea dissenteriforme, in preda al più grande abbattimento.

Il sangue mantenne gli stessi caratteri che nel 1° esame, solo l'emazie erano anche ulteriarmente diminuite di numero. All'autopsia granulia e stenosi aortica di antica data: i gangli mediastinici erano in preda ad infiltrazione tubercolare, la milza ingrossata è piena di tubercoli miliari. Il midollo osseo

è rosso e seminato pure di tubercoli miliari. Si trattava dunque di anemia plastica, dovuta alla granulia tubercolare, che aveva invaso con predominio gli organi della sanguificazione.

Il secondo caso pubblicato dagli stessi AA. concerne una bambina di 20 mesi creduta affetta da bronco-polmonite. Sorprende il suo estremo pallore; ha dispnea, febbre a 40°, polso frequentissimo. Si trova una suppurazione dell'orecchio destro e sulla pelle in diverse regioni flittene sanguinolenti e macchie ecchimotiche.

La coltura del sangue fa sviluppare uno stafilococco aureo, che gli AA. trovarono pure nell'orecchio. L'esame del sangue diede 950,000 globuli rossi, 400 globuli bianchi; emazie nucleate, cromofilia ed anisocitosi, nella formula leucocitaria grande prevalenza di linfociti. La piccola inferma muore il 2° giorno, (16° di malattia). Gli organi interni all'autopsia sono pallidi; si trova un'otite media bilaterale.

Il midollo osseo è roseo, ed in esso, come in tutti gli organi, esistono ammassi embolici di stafilococchi.

Questi da noi accennati o riportati sono il maggior numero ed i meglio studiati dei casi di anemia grave di origine infettiva, che abbiamo rinvenuto nella letteratura: come appare chiaro si tratta di vere setticemie da tetrageni, da b. di Eberth, da stafilococco, da streptococco, da b. di Koch e talvolta da associazioni batteriche.

A spiegare la patogenesi di queste gravi anemie fu invocata l'emolisi batterica. Ma se bene si conosce l'azione emolitica dei batteri *in vitro* non così può dirsi dell'emolisi nell'organismo vivente. Se il b. di Eberth è notevolmente emolitico *in vitro*, solo lo streptococco è dippiù emolitico negli organismi viventi. Esiste pure una tetanolisina, una stafilolisina; sono capaci di dare emolisi i prodotti tossici del piocianeo, b. *coli*, b. del tifo, e del vibrione colerico. Nel nostro caso oltre allo streptococco, che possiede in alto grado la proprietà emolitica, vi era lo stafilococco, capace in grado minore di provocare emolisi. Ma noi ci domandiamo se unicamente all'emolisi siano dovute queste anemie gravi; perchè ammessa questa speciale patogenesi, sorprenderebbe che solo raramente esse si verifichino, mentre nelle malattie infettive lo stato setticoemico è così frequente. Nei casi seguiti da morte, l'autopsia rivela una gravissima alterazione a carico degli organi emopoietici. Ora il Donzello, riportando un caso da lui studiato di anemia perniciosa, si sofferma alle alterazioni del midollo osseo, e conclude « che allo stesso modo come pare oggi dimostrato per la tiroide, per il rene e per gli altri organi, così anche per il midollo osseo dobbiamo ammettere l'esistenza di una speciale secrezione interna, di cui la diminuzione e consecutiva abolizione si verrebbe a tradurre con i sintomi che sono propri dell'anemie »; egli ammette pure che la soppressione di questa secrezione interna midollare possa dipendere anche da veleni batterici. Forse dunque e nell'emolisi e nelle lesioni in genere degli organi emopoie-

tici (sia sostenibile o no la teoria del Donzello) si deve ricercare la patogenesi di queste gravi anemie infettive.

Vogliamo ora brevemente fermarci sopra un fatto comune a tutte le anemie perniciose, ma che ci sembra più evidente nelle forme infettive: la grandissima varietà cioè della formula sanguigna. Così l'emazie nucleate sono in alcuni casi numerose, in altre scarsissime; tale differenza si accentua nella formula leucocitaria. Il Grawitz dice che circa le forme di leucociti nell'an. per. progressiva si hanno reperti svariati; Lazarus ed altri trovarono aumento delle forme mononucleari, che spesso raggiungono fino il 60 %, ed il Gravitz scrive pure che « la morfologia dei leucociti nell'anemia perniciosa non ha valore molto importante »; nel caso nostro, come in quello del prof. Bozzolo ed in uno riportato dei dottori Ribadeau-Dumas e Poisot si aveva un'enorme preponderanza di linfociti.

« E concludendo, ci sembra di potere affermare che esistono casi di anemie gravi, che si svolgono come setticemie e sono a queste dovute. Si tratta di malati che presentano una grande debolezza generale, una febbre elevata, a tipo vario, generalmente con grandi oscillazioni termiche, e soprattutto un pallore estremo; la milza è tumefatta, ma non vi ha alcuna localizzazione viscerale predominante e solo un doppio esame di sangue, batteriologico ed ematologico, permette di stabilire una diagnosi precisa». Noi dobbiamo richiamare l'attenzione su altri sintomi frequenti in queste forme, pur non avendo nulla di speciale ad esse, e cioè le emorragie, la tumefazione dei gangli linfatici, i dolori ossei.

In presenza di questi quadri sintomatici bisogna cercare le porte d'entrata ai batteri: il tubo gastro-intestinale a cominciare dalla bocca, come gli organi genitali sono, bisogna ricordarlo, delle vie sempre pronte ad aprirsi alle infezioni; talora, come abbiamo veduto, è un'otite, un foruncolo, o la sepsi dei genitali femminili che segnano l'inizio di queste anemie infettive, varie nella gravità e nel tipo; chè mentre alcune sono vere e proprie anemie perniciose, altre, pure essendo gravi, non presentano i caratteri della perniciosità, mentre altre ancora, le più rare, sono anemie lievi.

Circa la prognosi di esse a noi sembra doversi tener conto e delle alterazioni del sangue, e dell'agente, che è causa dell'anemia stessa: infatti abbiamo veduto che le forme da b. di Eberth possono alle volte guarire.

Riassumendo, possiamo dunque dire che:

1° Esiste un gruppo di anemie di origine infettiva, varie nella gravità e nel tipo.

2° Molti sono gli agenti causali più comuni: streptococco, stafilococco, *b. coli communis*, b. del tifo, tetrageno, b. di Koch, ed associazioni di essi.

3° La patogenesi riposa essenzialmente sulla proprietà emolitica dei batteri.

4° Tali anemie hanno decorso acuto febbrile.

5° La diagnosi si fonda sul doppio esame istologico e batteriologico del sangue.

(28)

AUTORI CITATI.

GRAWITZ. *Die Anemie.*
DIEULAFOY. *Manuale di patologia interna*, vol. IV.
STRÜMPELL. *Manuale di patologia medica.*
DONZELLO. Lo Sperimentale, LV, n. 5. *Contributo alla patogenesi dell'anemia perniciosa progressiva.*
E. AGASSE-LAFONT. *Les anémies pernicieuses.* Gazette des Hôpitaux, nn. 26 e 29 del 1907.
— *Les anémies graves d'origine infectieuse.* Semaine médicale, n. 51 del 1906.
VAQUEZ ed ESMEIN. *Sur un cas d'anémie grave survenue au cours d' une fièvre typhoïde.* La Tribune médicale, 1906, n. 50.
LUSTIG. *Patologia generale*, vol. 1°.
W. ERB junior. *Septische Erkrankungen und akute Leukämie.* Deutsche Medizinische Wochenschrift. Berlin, aprile 1907.
— *Contribution à l'étude pathogénique de l'anémie pernicieuse.* Semaine Médicale, 1906, n. 50.
L. RIBADEAU-DUMAS e POISOT. *Les anémies graves au cours des maladies infectieuses aigües.* La Presse Médicale, 1907, n. 40.
ID. *Le rôle de l'infection dans les anémies graves.* La Presse Médicale, 1907, n. 47.
BOZZOLO. *Un caso d'anemia perniciosa secondaria e colite ulcerativa con setticemia da b. coli communis.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1897.
ARULLANI. *Anemia perniciosa progressiva da micrococco tetrageno.* Gazz. Ospedali e Cliniche, 1905, n. 85.

III.

LABORATORIO DI ISTOLOGIA E FISIOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. MAGINI

Contributo allo studio del sangue dei malarici:

nuovo metodo tecnico per la ricerca dei parassiti.

Dott. SAMUELE SERENI, assistente e libero docente.

I numerosi studi eseguiti sul sangue nella infezione malarica, hanno dimostrato che i globuli rossi parassitiferi subiscono modificazioni morfologiche diverse, le quali sono state accuratamente notate e descritte da vari autori. Al contrario ben poco sappiamo sulle alterazioni che si verificano nelle proprietà fisiche degli eritrociti quando sono invasi dai parassiti della malaria e le nostre cognizioni in proposito si limitano a quelle che sono state fatte rilevare dal Bignami: gli autori successivi, non hanno fatto altro che riferire ciò che era stato osservato dal patologo romano.

Il Bignami « studiando la distribuzione dei parassiti nei vasi dei vari visceri nelle perniciose, notò che le emazie parassitifere tendono a disporsi, nelle vene di un certo calibro, alla periferia del vaso addossandosi alle pareti e che qualche volta i globuli parassitiferi si raccolgono in grande quantità in uno stesso vaso rimanendo tutti accollati come se fossero agglutinati ; e cercò di spiegare questi fatti ammettendo una diminuita elasticità del discoplasma ed una alterazione delle qualità della superficie, la quale pare diventi come vischiosa. In conseguenza di ciò le emazie con parassiti, specialmente adulti, sono meno adatte alla circolazione delle emazie normali : la qual cosa va detta per le febbri estivo-autunnali.

Della giustezza di tali induzioni si può avere la prova anche con la osservazione diretta: infatti se in un comune preparato a fresco di sangue estivo-autunnale, in cui siano numerosi i globuli contenenti corpi con blocchetto di pigmento, si determinano con la pressione delle correnti di globuli, si vede che quelli contenenti i corpi suddetti si lasciano trasportare poco o punto e pare che tendano ad aderire al vetrino: si può dunque con ragione pensare che anche molti globuli, i quali del resto non mostrano, salvo la presenza di parassiti, alcuna riconoscibile alterazione microscopica, siano meno elastici del normale e alquanto viscosi. Alterazioni simili delle proprietà fisiche si possono mettere in evidenza anche nei globuli rossi contenenti parassiti terzanari e quartanari, sebbene in questo caso siano meno notevoli che non nelle febbri gravi: facendo penetrare ad esempio sotto il vetrino coprioggetti una soluzione fisiologica di cloruro di sodio, durante l'osservazione microscopica, si può osservare che i globuli non parassitiferi si spostano più facilmente dei parassitiferi, i quali aderiscono leggermente al vetrino e si muovono oscillando intorno al punto di adesione senza allontanarsene se la penetrazione della soluzione cloruro-sodica si fa con una certa lentezza » (1).

Come ho già accennato, oltre queste che ho ora riferite, nessun'altra nozione abbiamo riguardo alle alterazioni fisiche delle emazie contenenti gli ematozoi della malaria, e mi è sembrato quindi opportuno e meritevole di essere seguito, il consiglio datomi dal Bignami stesso di eseguire qualche altra ricerca in proposito.

Già *a priori* è logico ed ovvio il pensare che la presenza dei parassiti della malaria nell' interno dei globuli rossi del sangue, o anche la semplice adesione di quelli alle emazie, come vogliono alcuni, debba far variare il peso specifico di tali eritrociti: ma nessuno finora ha accennato a questo fatto e tanto meno sono state praticate delle ricerche per decidere se essi diventano più o meno pesanti degli altri globuli rossi.

Io ho voluto vedere appunto in qual modo si modificasse il peso specifico delle emazie parassitifere in rapporto a quello delle normali e per eseguire tale studio mi sono valso di ambedue i mezzi di ricerca che potevano condurmi allo scopo desiderato e cioè tanto del metodo della centrifugazione, quanto di quello della sedimentazione meccanica e spontanea.

Il primo, più semplice e più rapido, consiste nel prelevare il sangue per mezzo di un tubetto capillare e sottoporlo immediatamente, prima cioè che abbia luogo la coagulazione completa del sangue stesso, ad una rapida centrifugazione. L'altro, profittando della proprietà che hanno alcune sostanze speciali di ritardare o ostacolare la coagulazione del sangue estratto dal torrente circolatorio, consiste nel mescolare il sangue con una di queste sostanze o con una miscela anticoagulante, e lasciare poi sedimentare lentamente le parti figurate in un recipiente adatto, ovvero affrettare la sedimentazione per mezzo della centrifugazione.

Come è noto, tutti e due questi metodi sono stati già utilizzati sia dai fisiologi che dai clinici, tanto per poter analizzare separatamente gli elementi morfologici del sangue e determinarne le quantità proporzionali, quanto per poter ricercare quale è l' influenza che le diverse malattie esercitano sul volume del sedimento. Io

invece me ne sono servito per uno scopo assolutamente diverso, quale è quello già da me indicato, di ricercare cioè fra gli elementi cellulari che si riscontrano nel sangue dei malarici, quali sono quelli più pesanti e quali più leggeri. E' naturale che i corpuscoli bianchi e rossi di un peso specifico maggiore dovranno guadagnare la parte più eccentrica del tubetto di vetro dell'ematocrito, nel caso della centrifugazione, e la parte più bassa del recipiente, nel caso della sedimentazione spontanea, e che, viceversa, quelli di un peso specifico minore, dovranno portarsi, corrispondentemente, nella parte centripeta o in quella più alta del sedimento ottenuto nelle due maniere anzidette.

Come ho già detto, una ricerca di tal genere, per quanto mi risulta dalle accuratissime indagini eseguite in proposito, non è stata mai praticata sul sangue dei malarici. Soltanto il Celli (2) riferisce di aver centrifugato il sangue appena estratto dagl'individui febbricitanti per malaria, ma per ricercare se nei globuli sanguigni si annidasse una tossina malarica pirogena; a tale scopo disseccò i globuli raccolti nel fondo dei tubi della centrifuga, li polverizzò, li disciolse in una soluzione fisiologica di cloruro di sodio e li inoculò.

Le modalità di applicazione dei due metodi fondamentali della centrifugazione e della sedimentazione spontanea del sangue sono molto numerose, ma tutte le diverse modificazioni sono state suggerite dalla necessità di avere, per un'uguale quantità di uno stesso sangue, un sedimento di un volume costante: e ciò perchè questo mezzo d'indagine potesse avere, nelle ricerche fisiologiche e cliniche, un vero valore scientifico e pratico. Ma, nel mio caso, una tale necessità non esisteva e perciò ho potuto fare a meno di preoccuparmene.

In principio mi servii della semplice e rapida centrifugazione del sangue, tale quale veniva estratto dal torrente circolatorio dei malarici. A tal uopo usavo dei tubetti di vetro, di vario calibro, alcuni capillari, altri del diametro di ½-1-2 mm. e più e di una lunghezza tale da poter essere facilmente e con rapidità afferrati fra le branche dell'ematocrito (circa 6 ½ cm. di lunghezza). Questi tubetti venivano lavati precedentemente, prima con una soluzione concentrata di potassa caustica, poi con acqua distillata, quindi con alcool e di nuovo con acqua distillata ed infine con etere solforico, che lasciavo completamente evaporare prima di adoperare i tubetti.

E' ben nota l'osservazione di Freund, secondo la quale il sangue, raccolto alla uscita dei vasi, in un recipiente le cui pareti sono lubrificate internamente con olio o con vasellina, non si coagula che con una estrema lentezza, e siccome, per la natura delle mie ricerche, sarebbe stato molto opportuno ed utile poter raggiungere questo intento, ho cercato anch'io di usufruire di questa cognizione. Perciò, in alcuni casi, tenni immersi per qualche tempo i tubetti (prima di adoprarli per la prelevazione del sangue), in olio d'ulive; ma ben presto dovetti abbandonare questo artificio tecnico, perchè le finissime goccioline di olio che rimanevano adese alla superficie interna del tubetto e che si distaccavano poi dal vetro, sotto l'azione della forza centrifuga, rendevano poi più difficile e dubbia l'interpretazione dei preparati microscopici allestiti col sedimento del sangue centrifugato. Così pure, e

sempre per cercare di ritardare la coagulazione del sangue, ho tentato di ricorrere al metodo consigliato a tale scopo da Bordet e Gengou (3), rivestendo le pareti interne dei tubetti con uno strato di paraffina solida: ma dovetti rinunciare anche a questo mezzo, perchè difficilmente il sangue riempiva per capillarità dei tubetti così preparati.

Dopo aver lavato accuratamente prima con alcool, poi con una soluzione acquosa al millesimo di sublimato corrosivo ed infine con etere solforico il polpastrello di un dito del malato, praticavo una piccola incisione per mezzo di una lancetta sterilizzata. Il sangue sgorgava così con facilità e senza che, in generale, fosse necessaria una forte pressione sui tessuti circostanti alla ferita. Bastava allora avvicinare alla goccia di sangue una delle estremità di un tubetto, tenuto in posizione orizzontale, perchè il sangue vi penetrasse per capillarità e lo riempisse subito. Chiudevo poi una o tutte e due le estremità del tubetto, facendone fondere il vetro per mezzo della fiamma di una lampada a gas o a spirito, o meglio tappandone le aperture con un po' di ceralacca fusa. Infine innestavo il tubetto fra le branche dell'ematocrito, centrifugavo e, in un minuto o poco più ottenevo la separazione della parte corpuscolata del sangue dal siero.

Tutte queste manualità, in realtà molto più lunghe a descriverle che a metterle in esecuzione, erano compiute con la massima rapidità possibile affinchè nel frattempo il sangue non si coagulasse. Ma si comprende facilmente che, quantunque si ponesse grande cura nel tener pronto tutto quello che era necessario, pure trascorreva sempre un certo intervallo fra la prelevazione del sangue e la centrifugazione di esso. Cosicchè poteva sorgere il dubbio che, in questo lasso di tempo, alcuni elementi cellulari, di diverso peso specifico, potessero rimanere impigliati fra le maglie del reticolo di fibrina del coagulo che andava formandosi nel sangue estratto dal torrente circolatorio e che, per conseguenza, non potessero poi liberamente raggiungere quelle parti nelle quali avrebbero dovuto trovarsi, per effetto della centrifugazione, dato il loro differente peso specifico. Ai risultati così ottenuti si poteva quindi fare l'obbiezione di non essere rigorosamente esatti, ed è perciò che, nelle mie ricerche successive, pur continuando a servirmi del metodo che ho ora indicato e che già mi aveva dato dei buoni risultati, credetti necessario di ricorrere anche ad un altro, nel quale i suddetti inconvenienti potessero essere del tutto evitati.

Per ottenere ciò, bastava ostacolare o ritardare la coagulazione del sangue, e questo si verifica quando si ricorre al metodo, che già è conosciuto in fisiologia ed in clinica, col nome di sedimentazione sanguigna e che, alla sua volta, comprende due procedimenti. Uno meccanico, nel quale il sangue, mescolato con una sostanza anticoagulante, viene sottoposto all'azione della forza centrifuga; l'altro spontaneo, nel quale, dalla miscela del sangue con la sostanza anticoagulante, si lascia che i globuli sanguigni si depositino lentamente, in un recipiente adatto, sotto l'influenza del loro proprio peso.

I mezzi consigliati per impedire o per ritardare la coagulazione del sangue, sono numerosi, di natura diversa, ed esplicano la loro azione in seguito a meccanismi differenti. Ma non tutti questi mezzi erano utilizzabili nel caso mio, perchè

mi occorreva che i globuli rossi non fossero nè deformati, nè resi friabili, nè alterati in alcun altro modo. A questi requisiti corrispondono abbastanza bene, sia il reattivo suggerito da Daland (4) (soluzione acquosa di bicromato di potassa al 2 ½ %), che la miscela proposta dal Marcano (5), la quale, alle proprietà fissatrici e anticoagulanti, date dalla presenza del solfato di soda e del formolo, unisce il vantaggio di contenere una quantità tale di cloruro di sodio, da costituire, nel suo insieme, una soluzione isotonica per il sangue: la sua formula è la seguente:

soluzione acquosa di solfato di soda della densità = 1020 ..	centmc.	100
cloruro di sodio..	gm.	1
formolo 40 %	centmc.	3

I globuli rossi vi si conservano intatti per un tempo illimitato e senza subire la minima deformazione.

Anche in questo caso, non essendo necessario per il mio scopo, da un lato di determinare con precisione la quantità di sangue da esaminare e quella di liquido anticoagulante da aggiungere, e dall'altro di ottenere un sedimento di volume costante, ho potuto fare a meno di tener conto di tutte le cautele raccomandate dai vari autori che si sono serviti del metodo della sedimentazione sanguigna per gli scopi fisiologici e clinici già ricordati e di adoprare gli apparecchi da essi consigliati, ed ecco come ho proceduto.

In alcuni casi deponevo una goccia della soluzione di bicromato di potassa o della miscela di Marcano sul polpastrello del dito del malato, in vicinanza dell'incisione praticata con la lancetta e, con una leggiera pressione sul dito stesso, facevo pervenire a contatto di essa una goccia di sangue. Lambendo poi questo miscuglio, formato dal reattivo anticoagulante e dal sangue, con uno dei soliti tubetti, questo si riempiva per capillarità: chiudevo poi le estremità del tubetto, lo innestavo fra le branche dell'ematocrito e centrifugavo per uno o due minuti.

In altri casi invece mi sono servito di comuni pipette di vetro, con la parte assottigliata molto lunga e capaci di contenere alcuni centimetri cubi di liquido e che, già in precedenza, avevo pulito accuratamente, servendomi della stessa tecnica che ho già descritta a proposito dei tubetti che mi servivano per la centrifugazione.

Con queste pipette aspiravo o direttamente, o per mezzo di un tubo di gomma simile a quello annesso alle pipette del contaglobuli di Thoma-Zeiss, prima una certa quantità della miscela di Daland o di Marcano, sufficiente per riempire la parte assottigliata delle pipette, poi qualche goccia di sangue sgorgante dalla ferita del dito del malato e poi di nuovo una quantità indefinita e variabile di liquido anticoagulante: infine chiudevo la punta della pipetta con un po' di ceralacca. Ottenevo così un miscuglio dal quale, lasciando la pipetta in riposo in posizione verticale e con la parte assottigliata diretta verso il basso, cominciavano ben presto a depositarsi i globuli sanguigni in forma di poltiglia molle: in generale la sedimentazione era completa dopo 15-18 ore.

Dopo aver provveduto così, con i diversi metodi che ho indicato alla raccolta del materiale di studio, era necessario determinare in quale parte del sedimento

sanguigno si trovassero i globuli parassitiferi ed in quale i normali. Per eseguire tale ricerca procedevo nel seguente modo.

Nel caso della semplice centrifugazione del sangue, bastava rompere le estremità chiuse del tubetto, servendosi delle forbici o di un altro mezzo qualunque, e di raccogliere poi successivamente, cominciando dalla parte più eccentrica del sedimento sanguigno, le goccie fornite da questo, sopra dei vetrini portaoggetti ben puliti. Ricoprendo poi, con la solita tecnica, queste goccioline con dei vetrini coprioggetti, ottenevo una serie di preparati microscopici a fresco che, esaminati e confrontati fra loro, per mezzo di un microscopio con obbiettivo ad immersione omogenea, mi permettevano di stabilire con esattezza in quali fossero più numerosi i globuli parassitiferi ed in quali meno.

Naturalmente i primi preparati così ottenuti erano quelli che contenevano gli elementi cellulari più pesanti del sangue del malato, perchè erano quelli che, per effetto della forza centrifuga, erano pervenuti nella parte del sedimento sanguigno più lontana dall'asse di rotazione, mentre i preparati successivi erano costituiti da elementi cellulari di peso specifico minore, perchè allestiti con materiale prelevato dagli strati del sedimento globulare più prossimi alla zona del tubetto occupata dal siero. Per facilitare l'uscita delle singole goccioline del sedimento, bastava o soffiare delicatamente dentro il tubetto dalla estremità opposta a quella nella quale era raccolta la parte corpuscolata del sangue, ovvero scuotere sopra il vetrino portaoggetti, con movimenti bruschi dall'alto al basso, il tubetto stesso, tenuto in posizione verticale e con l'estremità eccentrica rivolta inferiormente.

In alcuni casi, per controllare i risultati avuti con questo metodo, ho modificato il procedimento di ricerca in maniera che i primi preparati microscopici ottenuti fossero quelli forniti dalla parte centripeta del sedimento globulare. A tale scopo, dopo aver intaccato, con una piccola lima, il vetro del tubetto in corrispondenza della zona che segnava il limite fra il sedimento ed il siero, era facile spezzare il tubetto precisamente in quel determinato punto ed era possibile quindi cominciare l'esame delle parti corpuscolate sedimentate da quello strato che confinava col siero.

Qualche volta ho raccolto le goccioline sopra vetrini coprioggetti, e con la solita tecnica, ho allestito dei preparati per strisciamento che, colorati con i varî metodi proposti per metter meglio in evidenza i parassiti della malaria, mi hanno fornito delle preparazioni permanenti molto utili per gli esami di controllo e di comparazione.

Perchè queste mie ricerche riuscissero, quanto più era possibile, complete e dimostrative, avrei desiderato poter confrontare i risultati ottenuti con i modi che ho indicati con quelli forniti dalle sezioni, eseguite col microtomo, sul sedimento, opportunamente fissato ed incluso, ottenuto dalla centrifugazione del sangue dei malarici. Ma, per fare queste ultime ricerche, ho incontrato molte e diverse gravi difficoltà tecniche che solo in parte ed in alcuni casi sono riuscito a vincere.

Innanzi tutto riesce molto difficile estrarre dal tubetto di vetro la parte sedimentata del sangue ed immergerla poi in un liquido fissatore, in maniera tale, che non solo rimanga integra nella sua forma, ma che i rapporti fra le sue diverse

parti rimangano inalterati e che non si trasportino dei globuli parassitiferi in zone dove prima non esistevano e viceversa. Cercai di rimediare a questi inconvenienti adoprando, per la centrifugazione del sangue, invece dei soliti tubetti di vetro, degli altri fatti con materiale diverso e adatto o ad essere tagliato facilmente in direzione parallela all'asse del tubetto, o ad essere rammollito ed asportato senza che fosse necessario toccare in alcun modo il sedimento sanguigno; avrei potuto così fissare questo *in situ* e per conseguenza conservare i veri rapporti delle sue varie parti costituenti. A tal uopo mi sono servito di tubetti fatti di pasta alimentare o di pagliuzze verniciate o no, ecc., ma nessuno di questi mezzi nè altri da me esperimentati, mi diedero dei risultati soddisfacenti. Soltanto in pochi casi e dopo numerosi e pazienti tentativi, mi riuscì possibile di avere dei sedimenti sanguigni in condizioni tali da poter essere utilizzati per lo scopo da me desiderato, lubrificando, prima di raccoglervi il sangue, la superficie interna dei tubetti di vetro con olio di legno di cedro e adoprando dei tubetti di calibro molto grande.

Fissai questi sedimenti o con soluzioni di sublimato corrosivo o con liquido di Müller o di Tellyesniczki o con alcool ordinario: ma poi, per la loro inclusione, dovetti lottare contro altre difficoltà: il metodo comunemente usato, rendeva i pezzi friabilissimi, cosicchè non era possibile ricavarne delle buone sezioni microtomiche. Finalmente, dopo varî tentativi, riuscii ad ottenere delle sezioni intere ed abbastanza sottili, ricorrendo all'elegante metodo immaginato da Giesbrecht che, al vantaggio di conservare le più delicate strutture cellulari, unisce quello di non rendere i tessuti friabili anche dopo un soggiorno prolungato nell'olio di cedro. Perciò, dopo aver rapidamente disidradato il sedimento con la tecnica abituale, lo trasportavo con cautela, per evitare che si rompesse, in un tubetto contenente dell'olio di legno di cedro e dell'alcool assoluto. Come è noto, questi due liquidi non si mescolano e l'alcool galleggia sull'olio : il sedimento rimaneva da principio immerso nell'alcool e nuotava sulla superficie di separazione dei due liquidi, ma poi lentamente guadagnava il fondo del recipiente e quando il pezzo da includere era rimasto immerso per qualche tempo nell'essenza di legno di cedro, dopo aver tolto aspirandolo con una pipetta l'alcool assoluto soprastante, lo trasportavo nella paraffina. Fatta l'inclusione ed eseguite le sezioni, queste venivano colorate con ematossilina acida di Ehrlich e con eosina in soluzione acquosa.

Anche quando mescolavo il sangue con un liquido anticoagulante, le parti figurate di quello si raccoglievano, come ho già detto, nella parte affilata della pipetta, nel caso della sedimentazione spontanea, e nella parte eccentrica del tubetto, in quello della centrifugazione : perciò, anche in questi casi, il metodo di esame dei varî strati del sedimento era presso a poco uguale a quello da me indicato precedentemente. Soltanto, siccome il sedimento era in forma di una poltiglia densa, per allestire i preparati microscopici da esaminare comparativamente, era necessario raccogliere con un ago un pò della massa corpuscolare e diluirla con una goccia o del liquido anticoagulante stesso o di una soluzione isotonica di cloruro di sodio. L'uso delle semplici pipette, con la parte assottigliata molto lunga, mi

ha fornito la possibilità di determinare con grande precisione quale è la posizione esatta che assumono i diversi elementi cellulari del sangue, parassitiferi o no, quando viene loro permesso di obbedire liberamente alla sola influenza del loro diverso peso specifico, perchè il sedimento andando ad occupare la parte sottile della pipetta viene distribuito in una lunga colonna.

Servendomi di questi diversi mezzi tecnici di indagine ho eseguito un numero grandissimo di ricerche sul sangue dei malarici: ma, siccome sarebbe troppo lungo ed inutile descrivere dettagliatamente i singoli reperti che ho ottenuto nei diversi casi da me presi in esame, mi limiterò, per brevità, a riassumere i risultati ai quali sono pervenuto.

Tuttavia, prima di fare ciò, desidero far notare che, nel compiere questo studio, contemporaneamente alla prelevazione del sangue che doveva servire alle mie ricerche, ho eseguito sempre anche l'esame microscopico immediato, a fresco, del sangue dello stesso malato. In questo modo io potevo determinare nelle singole esperienze, sia il numero dei parassiti riscontrabili con il metodo di ricerca che per solito viene adoperato in clinica e nella pratica ospitaliera, sia lo stadio di sviluppo degli ematozoi esistenti nel sangue del malarico in quel dato momento. Così potevo stabilire anche se si trattava di un'infezione estivo-autunnale o primaverile o mista, ovvero se si riscontravano nel sangue forme appartenenti a una sola o a due o a più generazioni di parassiti (terzana semplice o doppia; quartana semplice, doppia, tripla). D'altra parte per mezzo dell'anamnesi e dell'esame obbiettivo dell'infermo, cercavo di ricavare altri dati che mi permettevano di rilevare se si trattava di una infezione malarica primitiva o recidiva, se l'individuo era in buone condizioni generali di salute ovvero se era deperito e cachettico, se era affetto da altre malattie, se era febbricitante o apiretico, se l'infezione malarica era recente o datava da lungo tempo, ecc. Inoltre ho tenuto conto anche del sesso dell'ammalato, della stagione nella quale ho eseguito l'esperienza, ecc., e aggiungerò ancora che ho avuto cura di controllare ripetutamente i risultati ottenuti nei diversi casi, con quelli avuti in altri simili.

Ma non ho trovato che queste diverse modalità da me prese in considerazione esercitino una influenza qualunque sulla qualità dei reperti, cioè che questi siano modificati in qualche modo per effetto delle suddette condizioni.

Infatti, in tutti i casi, i globuli rossi contenenti parassiti, si riscontrano sempre, con grandissima prevalenza, nelle zone più eccentriche o in quelle più basse del sedimento sanguigno e ciò sia che si tratti di infezione malarica primaverile (terzanaria o quartanaria), che estivo-autunnale, e tanto nel caso che i parassiti siano giovani, quanto in quello che essi siano adulti e pigmentati e sporulanti. Al contrario, negli strati del sedimento sanguigno più alti o in quelli più vicini all'asse di rotazione, le emazie parassitifere sono rarissime o mancano affatto.

Fanno eccezione a questa regola soltanto le semilune, le quali invece si trovano in massima parte raggruppate nella zona di confine fra il sedimento globulare ed il siero del sangue e precisamente nello strato occupato dai corpuscoli bianchi, miste a questi. In questa stessa zona si riscontrano pure, in generale, i leucociti pigmen-

tiferi, ma è difficile poter stabilire con precisione, data la piccola altezza della colonna costituita dai globuli bianchi, se quelli contenenti melanina occupino uno strato piuttosto che un altro della colonna stessa; tuttavia credo di poter affermare, con grande probabilità di essere nel vero, che i leucociti carichi di pigmento melanico sono più pesanti degli altri, perchè per lo più essi sono più abbondanti in quello strato della suddetta colonna che confina col sedimento dei globuli rossi.

Nell'eseguire quelle ricerche di controllo, alle quali ho già accennato nel descrivere la tecnica da me seguita, cominciando cioè l'esame del sedimento sanguigno dagli strati di questo confinanti col siero, mi è occorso alcune volte di constatare che, nei primi preparati così allestiti, si riscontrava una notevole quantità di emazie contenenti parassiti: per conseguenza tali reperti sarebbero stati in contradizione con i risultati che or ora ho riferiti. Ma ricerche più accurate mi hanno permesso di stabilire che tale fatto si verificava soltanto quando praticavo l'esame del sedimento globulare alcuni giorni dopo che il sangue era stato prelevato dal malato. In tale caso il sedimento sanguigno si retrae alquanto e fra esso e le pareti del tubetto si raccoglie una piccola quantità di siero: in siffatte condizioni, rompendo il tubetto in corrispondenza della zona di confine fra la parte liquida e quella corpuscolata del sangue, i primi preparati microscopici che si allestiscono, non contengono i globuli sanguigni dello strato di sedimento più vicino all'asse di rotazione, ma bensì il siero raccoltosi fra le pareti del tubetto ed il sedimento stesso: ora questo siero, molto facilmente trascina con sè dei globuli rossi parassitiferi appartenenti agli strati più eccentrici del sedimento e perciò si spiegano questi reperti che, solo in apparenza, contradicono la regola generale dedotta dai risultati costanti e concordi da me ottenuti in tutti gli altri casi.

Tanto dopo la centrifugazione semplice del sangue, quanto dopo la sua sedimentazione, spontanea o meccanica, i corpuscoli bianchi e rossi, parassitiferi o no, si conservano benissimo nella loro completa integrità e non presentano nè modificazione di colore, nè raggrinzamento, nè frammentazione, nè disfacimento granulare, nè alcun'altra alterazione apparente. Cosicchè i preparati microscopici allestiti con il materiale prelevato della varie zone del sedimento sanguigno, non differiscono in modo apprezzabile, da quelli eseguiti direttamente col sangue estratto là per là dal torrente circolatorio. Anche i parassiti malarici conservano la forma e gli altri loro caratteri normali e non abbandonano i globuli rossi se non parecchie ore dopo che il sangue è stato raccolto: così pure la colorabilità sia delle emazie e dei leuociti che degli ematozoi rimane inalterata.

I risultati che io ho ottenuti sono stati sempre concordi tanto col metodo della centrifugazione quanto con quello della sedimentazione sia spontanea che meccanica. Soltanto, come era facile prevedere, i reperti sono stati molto più dimostrativi col secondo metodo; ma, d'altra parte, debbo far notare che l'aggiunta di sostanze anticoagulanti, o per lo meno di quelle da me usate, al sangue dei malarici, ha l'inconveniente di rendere più rapido l'abbandono del parassita dal globulo rosso, in modo che è necessario eseguire prontamente l'esame del sedimento per poter determinare in quale zona di esso si raccolgano le emazie parassitifere.

Da queste mie esperienze risulta dunque che la presenza nell'interno dei globuli rossi dei parassiti malarici, siano essi giovani o adulti o sporulanti, pigmentati o no, estivo-autunnali o primaverili, modifica il peso specifico delle emazie aumentandolo e che, al contrario, la presenza delle forme semilunari lo modifica in senso inverso, cioè diminuendolo. Ora a me sembra che questa constatazione che, per sè, avrebbe soltanto una importanza puramente scientifica, possa invece avere anche un'utile applicazione pratica e clinica e che si presti ad alcune considerazioni.

Io credo infatti che la semplice e rapida centrifugazione del sangue dei malarici, possa costituire, in parecchi casi, un nuovo ed utile metodo tecnico di indagine per la ricerca degli ematozoi: d'altra parte esso è un procedimento non molto molesto per il paziente, abbastanza semplice e di facile esecuzione e non richiede, per ogni esame, che una quantità di sangue relativamente scarsa. E credo pure che tale metodo potrà essere applicato con vantaggio anche nella ricerca di altri parassiti del sangue sia dell'uomo che di altri animali e che potrà riuscire utile anche per studiare meglio e più facilmente il modo di comportarsi dei globuli bianchi nelle diverse malattie e a stabilire quale ne è il numero percentuale e proporzionale delle varie specie.

Non voglio dire con questo che, il metodo della centrifugazione del sangue, debba essere il procedimento abituale da preferire per la ricerca dei parassiti della malaria nel sangue circolante, ma io credo che in parecchi casi esso potrà essere adoperato con indiscutibile utilità pratica, perchè ci permetterà di ottenere rapidamente dei risultati, che, usando gli altri metodi otterremmo solo con grande dispendio di tempo e con difficoltà molto maggiori.

Per esempio, è noto a tutti gli studiosi come, in molti casi di infezione malarica, per lo scarso numero di ematozoi esistenti nel sangue circolante periferico, il reperto microscopico parassitario possa riuscire negativo non ostante lunghe, pazienti e laboriose ricerche eseguite tanto su preparati a fresco che colorati. In tale caso le nozioni acquisite dalle mie ricerche potranno essere di grande giovamento, perchè basterà raccogliere dal malato alcune goccie di sangue, centrifugarle ed andare ad esaminare quei strati del sedimento globulare, nei quali noi sappiamo che in prevalenza si raccolgono le cellule sanguigne, rosse e bianche. parassitifere o pigmentifere. L'esame dei preparati microscopici così allestiti, e che eventualmente potranno anche essere tinti con quei metodi di colorazione che meglio mettono in evidenza i parassiti malarici, equivarrà presso a poco, allo studio complessivo di quelli che si potrebbero eseguire con tutto il sangue raccolto nel tubetto da centrifugazione. Per conseguenza, in siffatti casi, un reperto negativo ci potrà far dubitare con maggior fondamento che quel dato infermo sia affetto da malaria, mentre, se si tratta di un individuo malarico, riusciremo molto più facilmente e con maggiore rapidità ad accertare la diagnosi e a riscontrare gli emosporidi o i loro prodotti di metamorfosi. D'altra parte è appunto in questi casi di diagnosi difficile e dubbia che ci sarà necessario di ricorrere alla sierodiagnosi (per il bacillo del tifo, per il *micrococcus melitensis*, ecc.) e per tale ricerca avremo già pronta

una notevole quantità di siero, senza che vi sia bisogno di prelevare dell'altro sangue al malato, cosa che d'altronde, per varie circostanze non sempre è possibile. E come in questa, anche in altre occasioni, come per esempio per scopi didattici, per scopi comparativi, ecc., la centrifugazione del sangue dei malarici potrà recarci vantaggio.

A questo proposito credo opportuno far notare che, nell'eseguire queste mie ricerche io ho potuto constatare che non solo dopo qualche ora, ma anche dopo alcuni giorni dalla prelevazione del sangue dall'infermo, era possibile sia l'esame a fresco sia l'allestimento di preparati microscopici colorati, perchè i globuli sanguigni, rossi e bianchi, si conservano pressochè inalterati, nella forma e nella colorabilità, per un tempo lunghissimo. E' vero, che, come è stato già dimostrato dal Rosembach e dal Sackaroff (6) e come anche io ho potuto verificare nelle mie esperienze, i parassiti della malaria si separano dai globuli rossi dopo un tempo variabile, a seconda della specie diversa di ematozoi, ma in ogni modo, anche in tali condizioni, nel caso di parassiti adulti pigmentati o di semilune, ovvero di leucociti contenenti melanina, sarà sempre facile constatarne la presenza anche dopo parecchi giorni, un mese e perfino dopo tre mesi dalla raccolta del sangue. Io credo poi che il metodo da me indicato potrà con grande probabilità esserci di valido aiuto anche per permetterci di dilucidare e forse per farci risolvere alcuni problemi riguardanti l'epidemiologia della malaria.

Fra questi, per esempio, uno dei più controversi ed importanti è quello che riguarda il modo col quale si ricollegano fra loro le epidemie annuali di malaria estiva. Non ostante le ricerche numerose ed accurate eseguite a tale scopo, il nesso fra un'epidemia di febbri estivo-autunnali e la successiva è quasi completamente sconosciuto, perchè la massima parte degli osservatori (Bastianelli e Bignami, Gosio, Celli, Jezzi, Bettinetti, Ross, Annet e Austen, van de Scheer e van Berlckom, Dionisi, Soliani, Mariotti-Bianchi) (7) sono concordi nell'ammettere che nel mese di giugno si rinvengono solo eccezionalmente nel sangue circolante dei malati i gameti delle febbri estivo-autunnali: perciò non è facile spiegare la prevalenza di queste sulle terzane comuni e sulle quartane durante il mese di luglio, nel quale si inizia l'endemia malarica grave. Soltanto alcuni (Martirano, Bochicchio) (8), nel mezzogiorno d' Italia, poterono osservare numerose semilune nel sangue, proprio nel tempo acconcio all'infezione delle zanzare, in modo che le infezioni nuove apparivano evidentemente connesse per qualità e numero con le infezioni recidive.

Ora, siccome il metodo di esame del sangue da me consigliato, ci permette non solo di raccoglierne una quantità molto maggiore di quella che si ottiene con il metodo dei preparati per strisciamento, ma di riscontrarvi anche tutte o quasi tutte le semilune che eventualmente vi si possono trovare, raccolte nella zona del sedimento globulare più vicina al siero, io credo che lo studio del sangue, praticato con tale metodo, nel periodo interpidemico, negli individui che nella stagione estiva o nella autunnale hanno sofferto di malaria estiva, potrà più facilmente farci constatare la presenza delle semilune, anche nel caso che esse siano scarsissime nel sangue circolante periferico, qualora i gameti delle febbri estivo-autunnali siano veramente l'anello di congiunzione fra l'epidemia passata e la nuova.

Ho detto precedentemente che, nell'eseguire queste mie ricerche, ho praticato l'esame del sedimento del sangue centrifugato, dopo alcuni giorni e perfino 1-3 mesi dopo la prelevazione di esso dal malato. Ciò mi ha fornito l'opportunità di constatare un fatto che a me sembra degno di nota, perchè credo possa servire per risolvere, in modo definitivo ed indiscutibile, una questione ancora controversa. Intendo alludere al movimento che si osserva nei granuli di pigmento melanico, racchiusi nell'interno dei parassiti malarici in alcuni stadi del loro sviluppo.

E' noto che, se si esamina al microscopio un preparato a fresco di sangue malarico, il pigmento suddetto può presentare due specie di movimenti distinti. Uno di questi è dovuto, come tutti ammettono concordemente, ai movimenti ameboidei o a quelli di contrazione e di espansione dei parassiti; il pigmento cioè segue i cambiamenti di forma dell'ematozoo. L'altro movimento, sempre vivacissimo in confronto del precedente, ma più o meno vivace a seconda della varietà del parassita, è stato paragonato dal Laveran a quello dell'acqua in ebollizione, e da altri a quello di uno sciame di mosche, ma sulla sua natura e sulla sua origine esiste ancora discussione fra gli autori. Alcuni, e sono la maggioranza ritengono che si tratti di un semplice movimento browniano, altri lo negano. Il Mannaberg, per esempio, lo considera come prodotto da un movimento a corrente del protoplasma, che viene favorito o impedito da diverse circostanze.

A questo proposito è stato già fatto notare da altri che il movimento del pigmento ha una durata più lunga di quello ameboideo dei parassiti, e d'altra parte il Ziemann (9) ha potuto rilevare che quello persiste anche quando si esamina a fresco il sangue prelevato dal cadavere di un individuo malarico.

Tuttavia queste constatazioni non erano sufficienti per risolvere in modo certo la controversia, perchè si poteva sempre obiettare che in questi casi i parassiti fossero ancora viventi. Io invece ho potuto osservare ripetutamente e far controllare la mia osservazione da altri colleghi, il movimento del pigmento e vivacissimo, in preparati a fresco allestiti dal sedimento del sangue centrifugato, estratto parecchi giorni prima dal torrente circolatorio del malato. Ora non vi può essere dubbio che, in tali circostanze, il parassita malarico dovesse certamente essere morto, o che, per lo meno, le sue manifestazioni vitali dovesero essere molto indebolite, e mi sembra quindi che si possa con ragione concludere definitivamente che il movimento in questione debba considerarsi come di natura browniana e che non si possa accettare l'opinione di coloro che lo ritengono di origine vitale.

La differenza di peso specifico fra i globuli rossi parassitiferi e quelli bianchi pigmentiferi da un lato e gli eritrociti e i leucociti normali dall'altro, messa in rilievo da queste mie ricerche, deve certamente avere anche essa una grande importanza nel determinare quella varia distribuzione, nei diversi distretti del sistema vasale dei malarici, che è stata già constatata dai clinici e dagli anatomo-patologi, dei primi fra questi elementi cellulari ora ricordati. Ma non credo che i risultati che io ho ottenuto sul sangue malarico estratto dal torrente circolatorio e centrifugato si possano riportare, senz'altro, all'uomo malato e che si possa, fondandosi sopra

questi soli dati, stabilire *a priori* quale debba essere il reperto che si dovrà riscontrare nei diversi distretti vascolari dei vari organi degli individui malarici.

Molti altri fattori, di diversa natura ed origine, alcuni dei quali già noti, altri forse ancora sconosciuti, debbono contribuire a provocare questa differente ripartizione, e non si può escludere che alcuni di tali fattori possano agire in senso contrario a quello dovuto al peso specifico differente e che in alcune circostanze speciali essi possano giungere fino a neutralizzare del tutto l'azione di quest'ultima causa.

Il Biernacki (10) ha già fatto osservare che la sedimentazione del sangue non si può considerare come una semplice sedimentazione meccanica dei corpuscoli sanguigni sospesi nel plasma e che gli eritrociti, nel sangue circolante, contengono, nel loro interno una certa quantità di plasma, che essi perdono quando sedimentano. E il Bignami, d'altra parte, ha fatto notare, come ho già riferito in principio, la importanza che, a questo proposito, hanno quelle alterazioni delle altre proprietà fisiche dei globuli parassitiferi, da lui messe in rilievo.

Tuttavia, se noi cerchiamo di mettere in rapporto i dati risultanti da queste mie ricerche con i reperti clinici e con quelli anatomo-patologici degli organi dei malarici, già conosciuti, vediamo che essi non sono in contrasto fra loro, ma che anzi questi ultimi si possono benissimo spiegare anche con quelle differenze di peso specifico fra gli elementi cellulari del sangue, parassitiferi o no, da me indicate.

Così, per esempio, è molto probabile che la nota proprietà che hanno le emazie contenenti parassiti, specialmente adulti, di essere meno adatte alla circolazione e di essere, in un preparato a fresco di sangue, meno facilmente spostabili che le emazie normali, sia dovuta, oltre che alla diminuita elasticità del discoplasma ed alla maggiore viscosità della superficie, come ritiene il Bignami, anche all'aumento del peso specifico di tali globuli. E a quest'ultima ragione, oltre che alle altre, si deve attribuire anche il ristagno e l'accumularsi dei globuli rossi, contenenti parassiti adulti o in sporulazione, nelle reti capillari di alcuni organi, specialmente nel cervello, nelle quali gli eritrociti amebiferi sono così stipati che spesso non vi si trovano che scarse emazie normali. In questi territori capillari, a causa del lume piccolissimo, le resistenze circolatorie sono grandi e le alterazioni degenerative degli endoteli vasali, secondarie al difetto di circolazione, divengono ragione nuova di stasi, cosichè la corrente sanguigna, diventata troppo debole e lenta non è più capace nè sufficiente per spostare degli elementi cellulari diventati invece più vischiosi meno elastici e più pesanti degli altri.

E, sempre in accordo con i dati forniti da queste mie ricerche, si può spiegare il reperto più volte controllato dagli anatomo-patologi che, in quelli stessi vasi cerebrali, nei quali si ha quell'enorme invasione e ristagno di emazie parassitifere, al quale abbiamo or ora accennato, solo eccezionalmente si trovano invece degli accumuli di leucociti melaniferi (trombosi fagocitarie).

Infatti, in questi distretti vascolari, non ostante il rallentamento circolatorio ed il lume piccolissimo, i globuli bianchi con pigmento possono circolare più facilmente delle emazie contenenti parassiti, perchè più leggere di queste.

BIBLIOGRAFIA.

1. MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *L'infezione malarica.*
2. CELLI A. *La malaria secondo le nuove ricerche.* 2ª edizione. Roma, Società editrice Dante Alighieri, pag. 44.
3. BORDET J. et O. GENGOU. *Recherches sur la coagulation du sang.* Annales de l'Institut Pasteur, 1903, vol. XVII, pag. 822.
4. IUDSON DALAND. *Ueber das Volum der rothen und weissen Blutkörperchen.* Fortschritte der Medicin, 1891, num. 21.
5. MARCANO G. *La sédimentation sanguine et l'hémostéréométrie.* Journal de physiologie et de pathologie générale, 1901, pag. 167.
6. ROSEMBACH O. *Die Conservirung lebender Malariaparasiten.* Berliner klinische Wochenschrift, 1891, num. 34.
— SAKHAROFF. *Ueber aseptische Protozoenculturen.* Centralblatt für Bakteriologie, 1894, Bd. XV, num. 5-6.
7. BASTIANELLI G. e BIGNAMI A. *La malaria e le zanzare.* Roma, Congresso di medicina interna, 1899.
— GOSIO B. *La malaria di Grosseto nel 1899.* Policlinico, 1900, vol. II, M.
— CELLI A. *La epidemiologia della malaria secondo le recenti vedute biologiche.* Atti della Società italiana per gli studi della malaria. Vol. II, 1901.
— FEZZI. *La malaria nel Cremasco.* Atti della Società ital. per gli studi della malaria. Vol. II.
— BETTINETTI. *La malaria a Milano e nei dintorni.* Atti della Società italiana per gli studi della malaria. Vol. II.
— ROSS, ANNET e AUSTEN. *Report of the Malaria expedition of the Liverpool School of tropical Medicine and Medical Parasitology, tropical Medicine.* The Thompson Iafes Laboratories Report. Vol. II. Reprints a. Reports 1899.
— Van der SCHEER e van BERLEKOM. *Malaria and Mosquitos in Zealand.* British Medical Journal, 1901. Saturday. Jan. 26.
— DIONISI A. *La malaria di Maccarese dal marzo 1899 al febbraio 1900.* Annali di Igiene Sperimentale, 1901. Vol. XI (nuova serie), pag. 453.
— SOLIANI. *La malaria in provincia di Mantova.* Atti della Società italiana per gli studi della malaria, 1902. Vol. III.
— MARIOTTI-BIANCHI G. B. *Sulla malaria nella guarnigione di Roma dal gennaio al luglio 1902 e sui rapporti della malaria regidivale collo scoppio della nuova epidemia.* Riforma Medica, 1903. Anno XIX, num. 12, pag. 313.
8. MARTIRANO. *La malaria nel mezzogiorno d'Italia.* Atti della Società italiana per gli studi della malaria, 1901, vol. II, e 1902, vol. III.
— BOCHICCHIO. *La malaria nel Molfese (Basilicata) nel 1902.* Atti della Società italiana per gli studi della malaria, 1902, vol. III.
9. ZIEMANN HANS. *Malaria.* Handbuch der Tropenkrankheiten. 1906.
10. BIERNACKI E. *Weitere Beobachtungen über die spontane Blutsedimentirung.* Zeitschrift für physiologische Chemie, 1897, vol. XXIII, pag. 368.

IV.

Metodi di ricerca delle fibre elastiche nell'espettorato

per il dott. CARLO BRUNETTI.

(*Cont. e fine, v. fasc. 9*).

COLORAZIONE DELLE FIBRE ELASTICHE.

Numerosi e svariati sono stati i metodi di colorazione delle fibre elastiche in genere: essi si possono distinguere in 4 gruppi.

I° gruppo. In questo la rete del tessuto elastico è messa in evidenza per mezzo della dissoluzione della sostanza collagena e perciò può chimarsi: *metodo per macerazione.*

Con tale processo però le fibre vengono più o meno alterate sia nei bordi che nel loro intrecciamento, e la colorazione è di secondaria importanza.

Ricorderò i più importanti.

EBNER fa bollire il tessuto in soluzione di potassa e poi lascia per 24-48 ore in soluzione diluita di fuxina: le fibre vengono intensamente colorate in rosso.

RENAULT si serve dell'acido picrico e poi colora con picrocarminio e purpurina.

SCHÄFER adopera il rosso magenta.

BALZER colora prima con eosina e poi lava i pezzi con soluzione di potassa.

KÖLLIKER fa una miscela di acido acetico, ossalico e cloridrico, poi colora con safranina o fuxina.

KUSKOW macera prima con pepsina e acido ossalico, poi colora con acido picrico.

DÜRHSEN adopera soluzione di potassa al 2 % e poi colori di anilina.

SAPPEJ mescola acido solforico e acetico, quindi colorazione comune.

II° gruppo. Può chiamarsi: *metodo per impregnazione.*

UNNA si serve di una soluzione alcoolica acida di dahlia.

LUSTGARTEN soluzione di bleu vittoria.

MARTINOTTI G. soluzione alcoolica di safranina.

HEITZMANN soluzione ammoniacale di carminio.

SCHÜTZ soluzione di acido picrico e fuxina acida.

MARTINOTTI C. acido arsenico e soluzione di nitrato d'argento in glicerina.

III° gruppo. Questo adopera come sostanza colorante una soluzione basica e può dirsi: *metodo per colorazione basica.*

A seconda poi del liquido decolorante possiamo distinguere una prima classe che si serve di un *acido*, e una seconda di un *mordente.*

Alla prima appartengono:

TAENZER colora con vesuvina o soluzione acquosa di bleu, poi lascia i pezzi per 24 ore in soluzione alcoolica di fuxina e acido nitrico. Decolora con acido nitrico e acqua acetica.

MANCHOT colora con soluzione acquosa concentrata di fuxina e decolora con soluzione di zuccaro acidificata con acido solforico.

MIBELLI adopera soluzione di safranina decolorando con acido cloridrico.

KOEPPEN si serve di una soluzione concentrata di violetto di genziana; poi passa il pezzo nella soluzione jodo-jodurata, infine lava con cloruro di sodio.

Alla seconda classe appartengono:

HERXHEIMER soluzione di ematossilina e poi percloruro di ferro ed alcool.

BURCI ematossilina e carminio, poi soluzione alcoolica satura di auranzia.

WOLTERS lascia i pezzi per 24 ore in soluzione di clorato di vanadio.

BENEKE ha apportato una modificazione al metodo di Weigert per la colorazione della fibrina.

IV° gruppo. Questo contiene metodi di colorazione più sicuri e ben determinati, potrebbe dirsi *delle colorazioni specifiche* perchè è stato veduto che solamente le fibre elastiche nei tessuti assumono un colorito caratteristico netto: in contrapposto al gruppo antecedente può chiamarsi *metodo per colorazione acida.*

UNNA-TAENZER. Questi autori avevano pubblicato un primo metodo in cui si adoperava come liquido colorante una soluzione alcoolica di orceina (orceina parti 0.10, alcool a 95 % p. 20, acqua distillata p. 5) e per decolorante alcool cloridrico (acido cloridrico p. 0.10, alcool p. 20, acqua distillata p. 5). Questi liquidi vengono mescolati a parti uguali dove si lasciano per 12-24 ore.

Successivamente modificarono la costituzione dei liquidi adoperando orceina

p. 1, acido cloridrico p. 1, alcool assoluto p. 100: in questo i pezzi vengono lasciati per 15-30 minuti, poi sono decolorati dall'alcool all'acido cloridrico.

In tal modo le fibre elastiche assumono una colorazione più o meno bruna e sono nettamente distinte dal resto del preparato che è incoloro o tinto lievemente in rosso.

LIVINI. Nell'Istituto di anatomia umana a Firenze l'autore ha proposto ed eseguito una modificazione nel processo della colorazione di Unna-Taenzer allo scopo di avere una netta ed esatta colorazione dei filamenti sottili delle fibre elastiche.

In un vetro da orologio mescola 30 goccie della seconda soluzione di orceina filtrata con 5-10 centimetri cubi della soluzione di alcool cloridrico già nota: vi immerge le parti da colorare e ve le lascia dalla mattina alla sera, coprendo esattamente il recipiente in modo di avere un *minimum* di evaporazione. Poi lava il preparato accuratamente con alcool, ed anche lasciandovelo molto tempo non succede eccessiva decolorazione.

In tal modo anche le terminazioni più sottili delle fibre elastiche rimangono tinte in rosso bruno, quasi nero; i preparati sono più chiari ed eleganti e l'autore è riuscito ad osservare nei tessuti fetali le fibre elastiche che si vanno costituendo.

Questa modificazione del Livini non è di scarsa importanza perchè avere esattamente indicata la quantità del liquido colorante e del decolorante è di molto valore in quanto che queste colorazioni sono molto difficili e spesso non riescono in modo soddisfacente.

WEIGERT. Riferisco la preparazione autentica del suo liquido poichè in vari trattati non è riportata esattamente. In 200 cmc. di soluzione di fuxina all'1 % (può essere adoperato il rosso rubino, rosso magenta o rosso anilina) si aggiungono gm. 4 di resorcina (ovvero acido fenico) e si cuoce a lungo la miscela. Quando si è raffreddata e depositata vi si versano 25 cmc. di percloruro di ferro e si ripone al fuoco per 2-5 minuti. Dopo che si è di nuovo raffreddato si filtra lasciando il deposito, il quale si mescola con 200 cmc. di alcool a 94 % e si filtra anch'esso. Alla soluzione colorante ottenuta si aggiungono 4 cmc. di acido cloridrico concentrato e 200 cmc. di alcool.

Le parti da colorare si lasciano per 15-30 minuti, servendo quindi come decolorante l'alcool e rischiarante lo xilolo; le fibre elastiche presentano una colorazione violetto oscuro.

*
* *

Come ben si comprende non tutti i processi sopra descritti sono appropriati per l'argomento di cui mi occupo, riferisco ora i metodi e le modificazioni apportate dagli autori specialmente per la *colorazione delle fibre elastiche nell'espettorato.*

Il GATTI (1893) servendosi della colorazione con l'orceina (prima soluzione), così procede: distende una abbondante quantità di sputo su vetrini copri oggetti, li fissa in alcool assoluto e poi li passa nel liquido colorante lasciandoveli 3 ore: quindi vengono lavati in alcool e rischiarati con xilolo. L'autore afferma che in tal modo le fibre elastiche si riconoscono più sicuramente e più abbondanti; riscontrò la presenza di esse negli escreati della polmonite in risoluzione in 2 casi su 3, affermò inoltre di averle rinvenute in 3 casi di enfisema polmonare.

Il MAY (1900) ha fatto le sue ricerche nella Clinica medica di Monaco e il suo processo consta di 3 tempi:

1° *Soluzione.* — Diluisce una certa quantità di espettorato con pari volume di soluzione di soda caustica al 10 % e riscalda a bagno-maria agitando la miscela fino a completa soluzione; quindi centrifuga e toglie via il liquido sovrastante, lasciando al fondo il sedimento.

2° *Colorazione.* — Unisce al sedimento circa 2 centimetri cubi di soluzione di orceina Unna-Taenzer, ed ottiene una colorazione violetta prodotta dal liquido alcalino: poche goccie di acido cloridrico (2-5) sono sufficienti a ripristinare il colorito rosso della soluzione di Unna. Pone allora il tubo della centrifuga contenente la miscela a bagno-maria per 2-5 minuti, fissando in tal modo la colorazione che a freddo richiederebbe due giorni.

3° *Decolorazione.* — Aggiunge alcool cloridrico nella nota soluzione agitando la provetta e centrifugando di nuovo. Dal sedimento toglie una goccia, la mette su un porta oggetti e la esamina al microscopio. Le fibre elastiche appaiono più o meno colorate in bruno violetto, le altre fibre e il *detritus* rimangono scoloriti.

Questo procedimento è pero abbastanza complesso e richiede un tempo piuttosto lungo.

Unna-Taenzer. Questi autori si sono serviti della seconda soluzione di orceina. Dopo aver disteso l'espettorato su un porta oggetti mettono questo in un recipiente che contiene la soluzione colorata dove si lascia per 15-30 minuti; la colorazione avviene meglio a bagno-maria. Poi si decolora con l'alcool cloridrico fino a completo scoloramento.

Le fibre elastiche si presentano di un colorito più o meno oscuro o bruno a seconda della permanenza maggiore o minore nei liquidi colorante e decolorante; esse sono nettamente distinte e tutti gli altri elementi sono incolori o leggermente tinti in rosso.

Michaelis. Questo autore ha pubblicato uno studio sul chemismo dell'elastina rispetto alle sostanze componenti il liquido colorante del Weigert ed esegue la colorazione delle fibre elastiche nell'espettorato nel seguente modo. Il porta oggetti su cui è disteso l'escreato viene posto in un recipiente cilindrico contenente il liquido del Weigert, il quale, per la presenza dell'alcool, serve anche da fissatore. Dopo averlo lasciato qui per mezz'ora lo lava con acqua e poi lo passa nell'alcool cloridrico al 3 % fino a che non si vede decolorato, poi lava per togliere l'eccesso di acido ed osserva al microscopio: le fibre elastiche si presentano colorate in violetto oscuro e le fibre vegetali o gli elementi estranei rimangono incolori. Egli aggiunge che il percloruro di ferro, agendo come ossidante, può venire sostituito dal persolfato d'ammonio o con altri fenoli (pirogallolo, ortocreosolo); invece le ammine e il paracreosolo non rispondono bene allo stesso modo. Al posto della fuxina si possono adoperare altri colori basici (tionina, bleu di tolnidrina, i comuni violetti e la dimetilsafranina), o le basi aromatiche, la anilina idroclorica, la dimetilanilina e la paratoluidina; invece il bleu di metilene dà un precipitato che non colora le fibre elastiche. Le soluzioni acquose dei sopra detti colori dànno una certà diversità nella tinta e le fibre assumono varie *nuances*.

Nelle mie ricerche ho eseguito tanto la colorazione con la soluzione seconda dell'orceina, quanto con il liquido del Weigert. Prendo una goccia del deposito centrifugato dopo ebollizione (durata al massimo 10 minuti) dello sputo con la soluzione di potassa 5 %; la spando su un vetro porta oggetti lasciandola essiccare,

ovvero ho quel sottile strato di escreato dopo l'azione della soluzione di potassa. Metto il preparato in recipiente cilindrico con l'una o l'altra sostanza colorante; trattandosi dell'orceina posta a bagno-maria, dopo 15 minnti il preparato è già sufficientemente colorato e basta un rapido passaggio in alcool cloridrico per decolorarlo: trattandosi del liquido del Weigert, a freddo, occorrono dai 15 ai 30 minuti, regolandosi dall'esperienza e poi si decolora al solito con alcool cloridrico.

In ambedue le maniere ho sempre ottenuto belli preparati, molto netti od evidenti.

Riassunto e conclusioni.

I. Mettendo dei pezzi di polmone umano di *individuo sano* (è indifferente se bambino o adulto) del volume di 1 centimetro cubo in soluzione di potassa al 10 % e stabilita una modica ebollizione, si osserva:

α) Dopo 10 minuti detti blocchetti sono ridotti di volume e hanno perduto di consistenza. Al microscopio le fibre elastiche appaiono molto rifrangenti, a bordi oscuri e netti; formano una elegante trama intrecciata in ogni senso, la quale costituisce l'impalcatura degli alveoli del parenchima polmonare: si riconoscono bene le fibre che dopo aver circondato un alveolo passano a limitarne un altro. Gli elementi cellulari sono irriconoscibili.

β) Dopo 15 minuti i pezzi sono ridotti a piccole masse molliccie, grigio-giallastre con vari brandelli distaccati: la consistenza e l'elasticità sono molto ridotte. Al microscopio l'impalcatura appare più alterata e qua e là disfatta: molte fibre, alcune riunite a fasci, altre isolate, si rinvengono del tutto distaccate e libere.

γ) Dopo 15-30 minuti il liquido non contiene altro che granuli nerastri più o meno grossi e dei filamenti opachi. Previa centrifugazione si ottiene un deposito che al microscopio risulta composto di piccole fibre spezzettate, dei frustolini che non possiedono più i primitivi caratteri, per cui non siamo in grado di dichiararle fibre elastiche. Mai ho potuto vedere un fascio o un aggruppamento da ricordare anche lontanamente l'impalcatura di un alveolo.

Adoperando la soluzione di potassa al 5 % si assiste del pari al disfacimento del polmone, però occorrono dai 30 ai 40 minuti per osservare la completa dissoluzione dei blocchetti di polmone.

II. Ripetendo le stesse osservazioni con blocchi di *polmone malato* (vedi sopra) non si osserva una diminuzione notevole della resistenza altro che allorquando la malattia si avvia ad un disfacimento o ascesso.

III. Ponendo *in termostato* a 37 centigradi i pezzi di *polmone sano*, messi in una provetta riempita a metà circa con soluzione di potassa al 5 %, chiuso al batuffolo di ovatta:

α) Dopo 12 ore il liquido è tinto in roseo, un pò torbido, i blocchi sono rammolliti e diminuiti di volume. All'aprire della provetta colpisce un odore di colla di pece; si ha una aderenza delle dita se si prende un pezzo di polmone fra i polpastrelli. L'impalcatura è già alterata, le fibre sono divaricate con le estremità libere.

β) Dopo 24 ore l'odore di colla va perdendosi, i blocchi del polmone hanno alla periferia dei brandelli quasi trasparenti che si distaccano e si dissolvono alla compressione. Al microscopio si osserva ancora la trama polmonare e le fibre che da un

alveolo passano a delimitarne un altro: vi è *detritus* informe e colorato in giallo. Esistono fibre e fasci di fibre completamente isolate e staccate.

γ) Dopo 42-48 ore. Se la provetta non era stata agitata il liquido è roseo e alla superficie una massa grigia galleggiante, la quale alle minime scosse si disgrega e si discioglie cadendo lentamente al fondo. Se la provetta era stata già adoperata antecedentemente, allora il liquido è torbido con deposito al fondo della provetta. Con la centrifugazione si ottiene un ammasso che esaminato al microscopio non lascia riconoscere elementi elastici, si vedono dei frustolini poco rifrangenti, a contorni non netti, senza o con rare biforcazioni: un *detritus* bruno è cosparso su tutto il preparato.

Adoperando la soluzione di potassa al 10 % si osservano gli stessi processi in tempo più breve: dopo 30 ore il polmone è completamente disfatto.

IV. Riguardo alla resistenza del *polmone malato* valgono le medesime osservazioni già fatte, cioè che si disgrega più presto solo allorquando il processo morboso si avvia al disfacimento.

V. Da ciò che si è detto risulta evidente che il polmone sano e le fibre elastiche in esso contenute, sottoposte all'azione prolungata della soluzione di potassa, con l'aiuto del calore, si distruggono tutte e ciò avviene con l'ebollizione in tempo all'incirca uguale e quello suggerito del Fenwich per la ricerca delle fibre elastiche dell'espettorato. E' logico quindi pensare che lo stesso avverrà di quelle fibre che accidentalmente esistono nello sputo, le quali inoltre, per le considerazioni esposte più sopra, non possiedono più quel grado di resistenza loro proprio. Il metodo del Fenwich dice che l'espettorato deve mettersi con ugual quantità di soluzione di potassa al 10 %, deve bollire fino a dissoluzione e schiarimento completo della miscela, di più deve lasciarsi decantare per 24 ore. Questa ulteriore permanenza nel liquido alcalino non può non riuscire ulteriormente dannosa a quelle poche fibre elastiche che si trovavano nello sputo.

VI. Perciò, ricordando che l'ebollizione di 10 minuti con soluzione di potassa al 10 % su pezzi di polmone sano lasciava integra l'impalcatura del parenchima, consiglio il seguente procedimento:

Metto una certa quantità di espettorato (10-15 grammi) in una capsula di porcellana, la mescolo con ugual quantità di soluzione di potassa al 5 % e faccio bollire modicamente per 5-10 minuti, non superando mai questo tempo. In tal modo qualche volta non avremo una completa dissoluzione o schiarimento della miscela, specie se si tratta di sputi densi e mucosi, ma d'altra parte si è certi che le fibre elastiche non vengono intaccate. Lasciata raffreddare la miscela si versa in provini da centrifuga facendo girare per un poco di tempo. Dal fondo si prende una piccola quantità che serve per apprestarne un preparato a fresco.

VII. Un altro procedimento ottimo consiste nel prendere quelle parti di sputo dette nummulari o lenticchie; schiacciarle strisciando fra più porta oggetti fino ad avere un sottile strato di espettorato e lasciarlo asciugare. Poi mettervi una goccia di soluzione di potassa al 5 o 10 %, ricoprire con copri-oggetti e osservare al microscopio.

In tal modo non si ha un campo così netto come col primo procedimento, perchè i leucociti, il muco, i corpuscoli purulenti, sono ridotti ad un *detritus*, tuttavia se esistono fibre elastiche, risaltano bene. D'altra parte la rapidità e semplicità del modo di apprestare preparati permette guardarne un gran numero.

VIII. Esistono metodi di colorazione che si possono dire *specifici* delle fibre elastiche; in tal modo si hanno preparati che presentano il vantaggio di poter essere conservati. Tra i metodi di colorazione consigliabili sono quelli del Michaelis, servendosi del liquido del Weigert, ovvero quello che adopera la seconda soluzione dell'orceina (Unna-Teanzer).

Quest'ultimo procedimento è preferibile:

α′) per la sua tecnica semplice;

β′) per la nettezza della colorazione;

γ′) per la facile e semplice preparazione del liquido;

δ′) perchè richiede un tempo breve;

ε′) perchè successivamente possono farsi altre colorazioni.

***

Ed ora sento il dovere di ringraziare il prof. Amico Bignami, il quale mi spinse a intraprendere le suddette ricerche e mi fu largo di consigli.

BIBLIOGRAFIA.

Balzer. Archives de Physiologie, 1892.
Beneke. Verhält. anatom. Gesell. Göttingen, 1893.
Bizzozero. *Manuale di microscopia clinica*, 1901.
Cornet. *Die Tubercolose*, in Spez. Pathologie H. Nothnagel.
Da Costa. *Medical diagnosis with spec. refer. to practic medecine.*
Delbanco. *Zur Pathologie des elastisches Gewebes.* Münch. Med. Woch., 1900.
Devoto. Archivio italiano di Clinica medica, 1898.
Eichhorst. H. *Lehr. d. physik. Untersuchungsmethode inn. Krankeiten.*
Escherich. Deutsche Archiv f. Klin. Med., Bd. XXXVII, p. 196.
Id. *Encyklopädie des Mikros. Technik. mit. besonder Berucksichtigung der Färbelehre,* 1903.
Filhene. *Sitzungsbericht der phys.-chim. Gesellschaft. Erlangen.*
Fischer. *Ueber der Wert der Elastinfärbung.* Münch. Med. Woch., 1902.
Id. *Ueber Chemismus und Tech. der Weigertfärbung.* Virchow's Archiv. 1902.
Gatti. Gazzetta medica di Torino, 1893, p. 175.
Hoppe-Seyler. *Handbuch Physiologisch und Pathol. chemischen Analyse.*
Jaksch. *La diagnosi delle malattie interne.*
Jores-Bonn. *Zur Kenntniss d. Regeneration u. Neubildung elastischen Gewebes.* Münch. Med. Woch., 1900.
Livini. *Di una modificazione al « Unna-Taenzer ».* Monitore zool. ital., 1896.
Lenhartz. *Mikroscopie u. Chemie am Krankenbett.*, 1904.
Maragliano e Cantani. *Trattato italiano di patologia e terapia.*
Michaelis. *Ueber d. Chemismus d. Elastinfärbung u. seine prakt. Anwendung auf Sputumpräparate.* Deutsche Med. Woch., 1901.
May. *Orcein zum Nachweis elast. Fasern. in Sputum.* Deutsches Archiv f. Klin. Med. Bd. 68, p. 5-6.
Meissner. *Ueber elastischen Fasern.* Deut. Med. Woch., 1896.
Martinotti. Commentari Reale accademia torinese, 1896.
Mibelli. Monitore zoologico italiano, 1890.
Ronzoni. *Significato dell'espettorazione delle fibre elastiche.* Gazzetta medica italiana, 1903, n. 36.
Roetig. *Neue Färbung d. elast. Fasern.* Archiv f. Mikros. Anatomie, 1900.
Supino. *La ricerca delle fibre elastiche nell'espettorato.* Clin. medica, 1901, IX.
Sahli. *Manuale dei metodi d'esame clinici.*
Schaefer. *Zeitscrift wissen Mikroskopie.* Bd. 10.
Taenzer. Monatschrift prakt. Dermatologie.
Unna P. G. Monatschrift prakt. Dermatolog. Bd. 5, 12, 19.
Weigert. Central. Allgem. Patholog., 1898, n. 9.

Tip Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.
(48)

Anno XIV. Roma, novembre 1907 Vol. XIV-M. (fasc. 11).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Sopra la polmonite produttiva quale esito della polmonite fibrinosa lobare

del prof. ETTORE MARCHIAFAVA.

Poichè risulta dalla mia lunga esperienza che la polmonite produttiva come esito della polmonite fibrinosa lobare, scevra o no di complicazioni di origine diplococcica, non è rara, almeno presso di noi, io stimo non inutile raccogliere in questa breve nota i fatti più importanti intorno all'argomento. E questo riassunto non si limiterà ai fatti anatomo-patologici, ma, in rapporto con questi, prenderà in considerazione la sintomatologia, secondo che il processo segua un decorso vario senza complicazioni, o sia accompagnato da queste, diverse per sede e per importanza.

Negli anni 1882-1884 (1), sul fondamento di nove casi da me osservati d'induramento polmonare post-pneumonico, io affermava la non rarità del processo e ne esponeva le manifestazioni macroscopiche e microscopiche. Così io descriveva allora la neoformazione connettivale entro gli alveoli e gl'infundiboli o a forma poliposa, con notevole desquamazione epiteliale, o aderente in più punti con le pareti degli alveoli, o completamente obliterante, e aggiungeva che la neoformazione connettivale oblitera spesso anche i bronchioli e i piccoli bronchi. Dicevo inoltre che questa forma di induramento polmonare si distingue da altre forme di sclerosi polmonare, perchè il fatto in esso dominante è la neoformazione connettivale diffusa endoalveolare, endoinfundibolare ed endobroncheolare.

Nelle memorie ricordate io descriveva in alcuni casi d'incipiente induramento le *metamorfosi ialina* dell'essudato fibrinoso e dava a questo fatto un significato per la interpretazione della risoluzione ritardata della polmonite.

(1) Gazzetta clinica di Bologna, 1882-1884.

La durata della malattia era ben conosciuta in sei casi; da 20 a 32 giorni. Corrispondentemente alla varia durata si notavano i vari stadi del processo dell'induramento.

Quanto alle cause di questo esito della polmonite, io allora dava importanza alla infezione malarica pregressa, manifesta per il tumore della milza, per la melanosi di questo organo, del fegato e del midollo delle ossa; ma riconosceva che anche altre malattie preesistenti potevano avere lo stesso effetto; senza però dare grande valore alle aderenze pleuriche, come aveva fatto Marchand.

Infine io descriveva un caso d'indurimento nodulare dei polmoni con le stesse particolarità istologiche di quello lobare e che io considerai come esito di una bronco-polmonite.

Precedentemente ai citati miei lavori sull'indurimento post-pneumonico era il lavoro importante di Marchand (1), nel quale si ricordavano i precedenti di Rokitansky, Lebert, Virchow, Heschl, Ackermann, Eppinger, Charcot.

E' singolare come Buhl (2), osservatore così accurato, abbia negato che la polmonite fibrinosa possa avere l'esito in induramento, ammettendo che questo possa verificarsi soltanto in un'altra forma di polmonite che egli chiamò *polmonite desquamativa genuina.*

Se non che della stessa opinione sono anche autori più recenti, fra i quali Heitler (3), il quale dice che nè le osservazioni di Marchand, nè le mie lo hanno persuaso della esistenza di questo esito della polmonite.

Dalla pubblicazione delle due memorie molti altri lavori hanno veduto la luce sopra lo stesso argomento. Per non dirli tutti, citerò quelli di Coen, di Massalongo (4), di V. Kahlden di Kohn, di Ribbert, di Hansemann, di Dionisi (5), di Ghedini (6), di Scagliosi (7).

Fra i clinici è Alberto Fränkel quello, che ha, di recente, richiamato maggiormente l'attenzione sopra questo esito della polmonite. Nel suo recente trattato (1904) sopra le malattie dei polmoni egli ne parla tanto nel capitolo degli esiti della polmonite, quanto in quello della polmonite indurativa subacuta e cronica. E. Aufrecht (8) tratta pure di questo esito delle polmonite e inclina a ritenerlo proprio di polmoniti peculiari fin dall'inizio. Dello stesso avviso è Clark (cit. de Dionisi).

Questo esito della polmonite, come già ho detto, non è così raro, come si ritiene da alcuni. Anche un autore recentissimo di un libro molto pregevole sopra

---

(1) Virchow' Archiv, 1880.

(2) *Lungenentzündung*, etc. Munchen, 1873.

(3) A. Fraenkel. *Specielle Pathologie und Therapie der Lungenkrankheiten.* Berlin-Wien, 1904.

(4) *Patologia della polmonite acuta.* Verona, 1889.

(5) Sperimentale, 1903.

(6) Sperimentale, 1904.

(7) Giornale di anat. pat., ecc., 1906.

(8) *Die Lungenentzündungen.* — Nothnagels specielle Pathologie XIV Band. II, Th. I.

le malattie degli organi respiratori, il Sokolowski (1) di Varsavia, ritiene questo esito estremamente raro (*aüsserst selten*).

Dopo il 1884 io ho avuto la opportunità di vederne molti altri casi. Anzi devo dire che non passa un anno scolastico, nel quale io non illustri questa alterazione, anche più volte, come sanno gli studenti e i giovani medici, che hanno assistito alle mie lezioni.

Molti casi d'indurimento lobare antico, da riconoscersi per i caratteri anatomici, come post-pneumonico ho ritrovato nei cadaveri di soggetti morti per altre malattie, e dei quali s'ignorava l'anamnesi remota.

Ma di 32 casi, con esito letale, conservo gli appunti (2) delle storie cliniche oltre quelli dei reperti anatomici. Ed è sulla base di questi casi, e di altri osservati nella pratica, che io ritornerò sopra l'argomento.

La varia età dei 32 soggetti nei quali si verificò questa malattia fu la seguente: 3 casi fra i 10 e i 20 anni; 5 fra i 20 e i 30; 3 fra i 30 e i 40; 11 fra i 40 e i 50; 3 fra i 50 e i 60; 7 fra i 60 e i 70.

La sede dell'indurimento lobare o quasi lobare nei casi osservati fu il seguente: 11 casi: lobo superiore del polmone destro, talora anche del lobo medio; 7 casi: lobo inferiore del polmone destro; 7 casi: lobo superiore del polmone sinistro; 6 casi lobo inferiore del polmone sinistro; caso uno: ambedue i lobi inferiori.

Come si vede, nei miei casi fu prevalente la sede nei lobi superiori.

La durata della malattia, dall'inizio della polmonite, fu dai 18 ai 63 giorni.

Questi casi d'induramento polmonare post-pneumonico si trovarono senza complicazioni in quattro casi, negli altri 28 con complicazioni. Le quali erano nell'apparecchio respiratorio (polmonite lobare fibrinosa recente, polmonite embolica, ascessi polmonari, infarti emorragici dei polmoni, bronchite putrida, laringite flemmonosa, pleuriti metapneumoniche libere o interlobari); nell'apparecchio circolatorio (endocardite acuta, miocardite, pericardite, trombosi del l'arteria polmonare); nell'apparecchio digerente (enterite, glossite, tonsillite, parotite); nell'apparecchio urinario (nefrite acuta, infarti embolici); nel sistema nervoso (meningite, encefalite emorragica); nella pelle (decubiti); nelle articolazioni (sinovite purulenta).

In 21 casi si ritrovarono malattie preesistenti (malaria, pleurite callosa, arteriosclerosi grave, vizi cardiaci, nefrite cronica, sinechia del pericardio, enterite ulcerosa).

Quando si fece l'esame batteriologico si trovò il diplococco in molte delle complicazione recenti; in altri casi con il diplococco si ritrovarono i piogeni propriamente detti.

---

(1) *Klinik der Brust-Krankheiten.* Berlin, 1906.

(2) Colgo questa occasione per esprimere la mia profonda riconoscenza a tutti i signori Primari ed Assistenti degli ospedali di Roma, i quali con la loro sollecitudine a fornire le accuratissime notizie cliniche e le relative diagnosi alla scuola di anatomia patologica, contribuirono largamente, affinchè l'insegnamento di questa, secondo la felice espressione di Charcot, fosse sempre vivificata dalla clinica. Uguale riconoscenza devo al ch.mo sig. prof. A. Ballori per il consenso che l'insegnamento dell'anatomia-patologica dimostrativa si facesse per oltre quattro lustri, nella sala anatomica dell'ospedale di S. Spirito e per tutti gli aiuti dati.

***

L'anatomia e l'istologia patologica dell'induramento polmonare post-pneumonico sono state oggetto di molte ricerche, delle quali, fra le più recenti, sono quelle di Dionisi.

La diagnosi anatomica dell'alterazione, per chi l'ha osservata bene una sola volta, è facile. Io l'ho veduta confondere, a prima vista, con uno degli stadi della polmonite acuta.

L'alterazione è lobare o quasi lobare. La consistenza del polmone è aumentata, e ben diversa da quella della polmonite recente.

Nell'estrarre il polmone alterato e più o meno aderente, si prova la sensazione di durezza elastica, per la quale a chi ne ha la esperienza, viene subito il pensiero dell'alterazione, della quale ci occupiamo. Nella memoria scritta nel 1882 io diceva che nella sezione del polmone con questo indurimento si prova la resistenza di un fegato con epatite cronica interstiziale diffusa.

Ma la resistenza, come il volume e il colore del lobo o dei lobi indurati varia secondo la età della malattia.

Nei casi incipienti, quando ancora l'essudato non è totalmente scomparso, ma trovasi addensato e in tutto o in parte convertito in blocchi jalini nel mezzo della neoformazione connettivale endoalveolare, allora la superficie di sezione, è grigia-rossigna, è liscia in alcuni punti, in altri finamente granulosa. Ma passando il tagliente sulla superficie i granuli non si distaccano così facilmente come quelli della epatizzazione acuta; ma vi restano aderenti come minutissimi polipetti. Sul fondo grigio-roseo della parte indurita risalta una punteggiatura grigia o grigio-giallastra, la quale è fatta da puntolini e da striscioline, delle quali alcune si biforcano dopo un decorso più o meno breve e tutto l'insieme fa l'impressione di un ricamo minutissimo sul fondo roseo del polmone. Ora questa punteggiatura e queste striscioline corrispondono al residuo dell'essudato invaso dalla neoformazione connettivale, e circondato da cellule epiteliali delle quali alcune con degenerazione grassa.

Nel tessuto del lobo indurato povero di sangue, gemente alla pressione un siero poco torbido, si vede nettamente la sezione dei bronchi e dei vasi sanguigni.

In uno stadio più avanzato il colorito del fondo è più rosso, ma la punteggiatura prende un colore giallo-ocraceo, e i polipetti minutissimi sono più manifesti.

Quando il processo è progredito ulteriormente, il colore è grigio-roseo, la superficie è compatta, scomparsa la punteggiatura giallastra, e mentre il volume del lobo polmonare è diminuito, la resistenza n'è maggiormente aumentata. Le aderenze pleuritiche sono esistenti nel lobo o nei lobi induriti ed iu rapporto con il grado e lo stadio dell'alterazione.

Sono descritti da alcuni autori (v. Fraenkel, opera citata) induramenti polmonari lobari, nei quali la parte del polmone alterata è diminuita di volume, ha colorito ardesiaco, consistenza cicatriziale, è scricchiolante al taglio, con forti aderenze pleuriche: tali casi sono interpretati come esiti della polmonite lobare fibrinosa.

Gli autori non sono d'accordo intorno alla presenza della bronchiectasia in questo indurimento polmonare. Mentre Charcot (1) fa rilevare come caratteristica la man-

---

(1) Marfan, *Traité de médecine*, vol. IV, Paris, 1893.

canza delle bronchiectasie, Fraenkel non conviene in ciò, secondo la sua esperienza clinica, e il Sokolowski considera come regolare la presenza della bronchiectasia nell'indurimento post-pneumonico.

Dalla mia esperienza risulta che la opinione di Charcot è la più giusta: nei 32 casi da me osservati la bronchiectasia fu trovata in uno solo.

Ben differente è il caso nella bronco-polmonite. Specialmente nella bronco-polmonite post-morbillosa nei fanciulli, a lungo decorso, nella quale l'essudato endo-alveolare è compatto, in parte jalinizzato invaso da cellule mononucleate, e le pareti dei bronchioli e degli alveoli manifestano una intensa infiltrazione cellulare, è quasi di regola la presenza di numerosi bronchi dilatati ripieni di liquido purulento.

La presenza di numerose bronchiectasie di vario volume nelle bronco-polmoniti pseudolobari, che si svolgono dopo il morbillo e anche lungo il decorso della tosse convulsiva, si nota molto frequentemente nelle stagioni quando dominano le epidemie delle due malattie ora ricordate.

Adunque la bronchiectasia nell'induramento diffuso, lobare, cioè dopo la polmonite lobare non solo non è un fatto costante, come qualche autore afferma, ma è un fatto rarissimo.

Ciò dimostra che nella genesi della bronchiectasia l'indurimento del tessuto polmonare non è nè il solo nè il principale fattore. Ed è perciò che nei casi di bronchiectasie indurative circoscritte ad un lobo polmonare, nei quali l'anamnesi remota ricorda una polmonite acuta pregressa si deve pensare piuttosto ad una bronco-polmonite pseudolobare che ad una vera polmonite. Nazari (1) si è occupato recentemente di questo argomento.

Non indugierò molto nella istologia di questo processo, perchè dovrei ripetere ciò che scrissi molti anni or sono e che è stato scritto dagli autori, i quali, si sono, anche di recente occupati dell'argomento, specialmente da Dionisi.

L'esame microscopico dà risultati differenti secondo i vari stati del processo.

Nel primo stadio, si trova che l'essudato compatto, non più reticolare, e talora di aspetto jalino, è invaso da cellule mononucleate grandi e piccole, con nucleo ricco di cromatina intensamente colorato. Intorno all'essudato si vedono cellule epiteliali. Fra gli elementi mononucleati, che sono nell'essudato e alla periferia di questo, non che fra quelli, che infiltrano le pareti alveolari si mettono in evidenza col metodo Unna Pappenheim cellule plasmatiche di forma ora rotondeggiante, ora poliedrica e talvolta fornite di prolungamenti. Questo primo stadio, caratterizzato dalla compattezza dell'essudato e dalla mononucleosi delle cellule, che vi sono contenute, si confonde frequentemente con la epatizzazione rosso grigia.

In un secondo stadio si vede l'inizio della neoformazione connettivale entro gli alveoli e gl'infundiboli e i bronchioli, distinto dalla presenza di fibroblasti intorno e nell'interno dei residui dell'essudato compatto, jalinizzato e canalizzato da cellule mononucleate e dove già si vede la formazione di nuovi vasellini sanguigni. In questo stadio sono più numerose le cellule plasmatiche specialmente intorno alle esili pareti dei capillari neoformati, nelle pareti alveolari, e in quelle dei vasi sanguigni e dei

(1) Policlinico 1905.

piccoli bronchi. Attorno allo strato di fibroblasti giovani sono raccolte cellule epiteliali desquamate e rigonfie (V. fig. I).

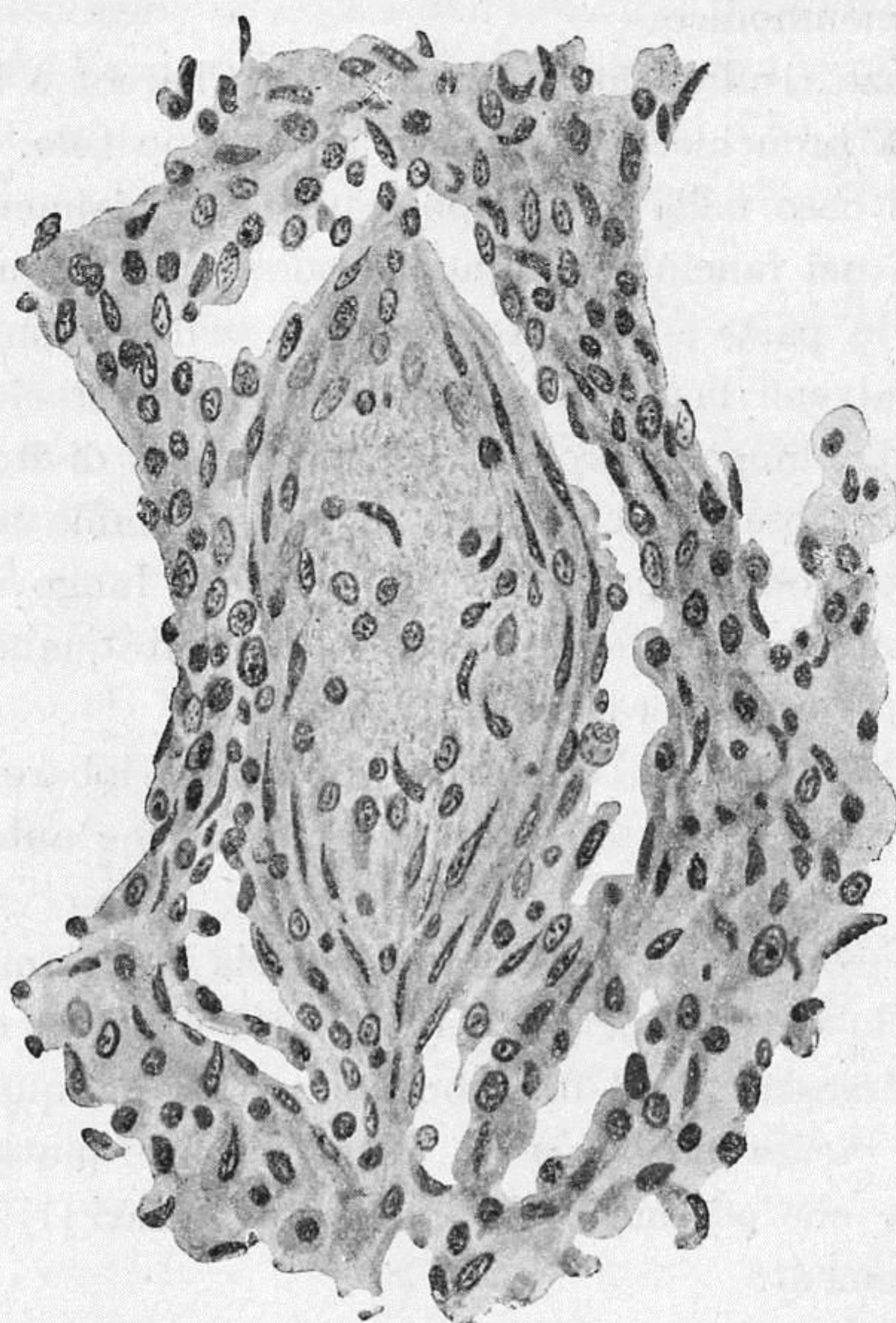



Fig. I.

Negli stadi più avanzati ogni residuo di essudato è scomparso; la neoformazione connettivale fatta da cellule fusate e rotonde mononucleari è fornita di vasellini sanguigni ed è connessa alla parete per un peduncolo, o per mezzo di prolunga-

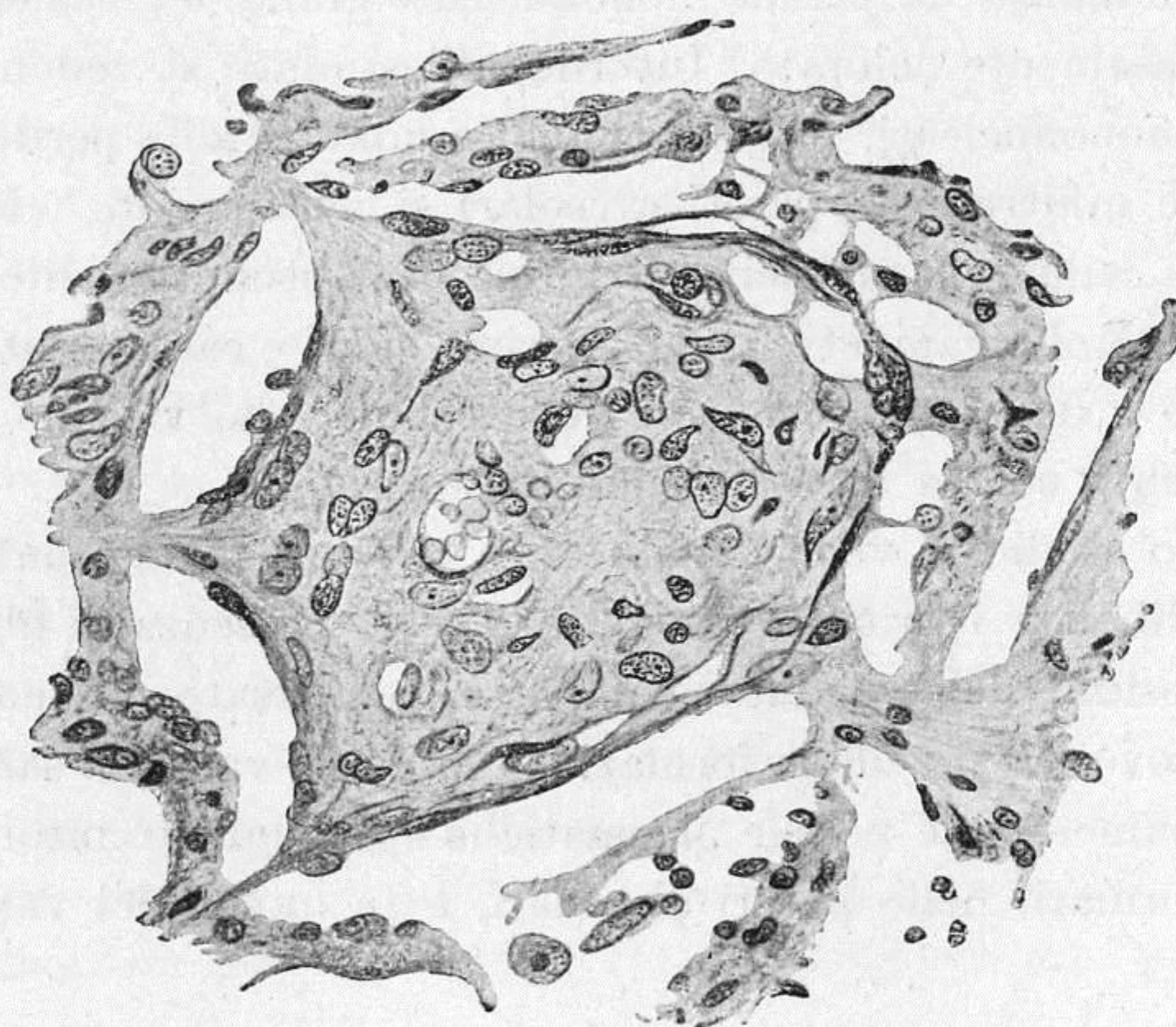



Fig. II.

menti multipli, dei quali alcuni attraversano i porocanali delle pareti alveolari. Fra la neoformazione e le pareti si vedono cellule epiteliali. Non è raro vedere nella neoformazione connettivale l'antracosi delle cellule rotonde e fusate (V. fig. II).

Si possono distinguere due forme di neoformazione connettivale: cioè, la *poliposa* e la *obliterante;* in questa, il lume degli alveoli degli infundiboli, dei bronchioli è completamente chiuso (V. fig. IV), o esistono strette fessure fra la neoformazione connettivale e la parete alveolare, nelle quali sono raccolte cellule epiteliali; in

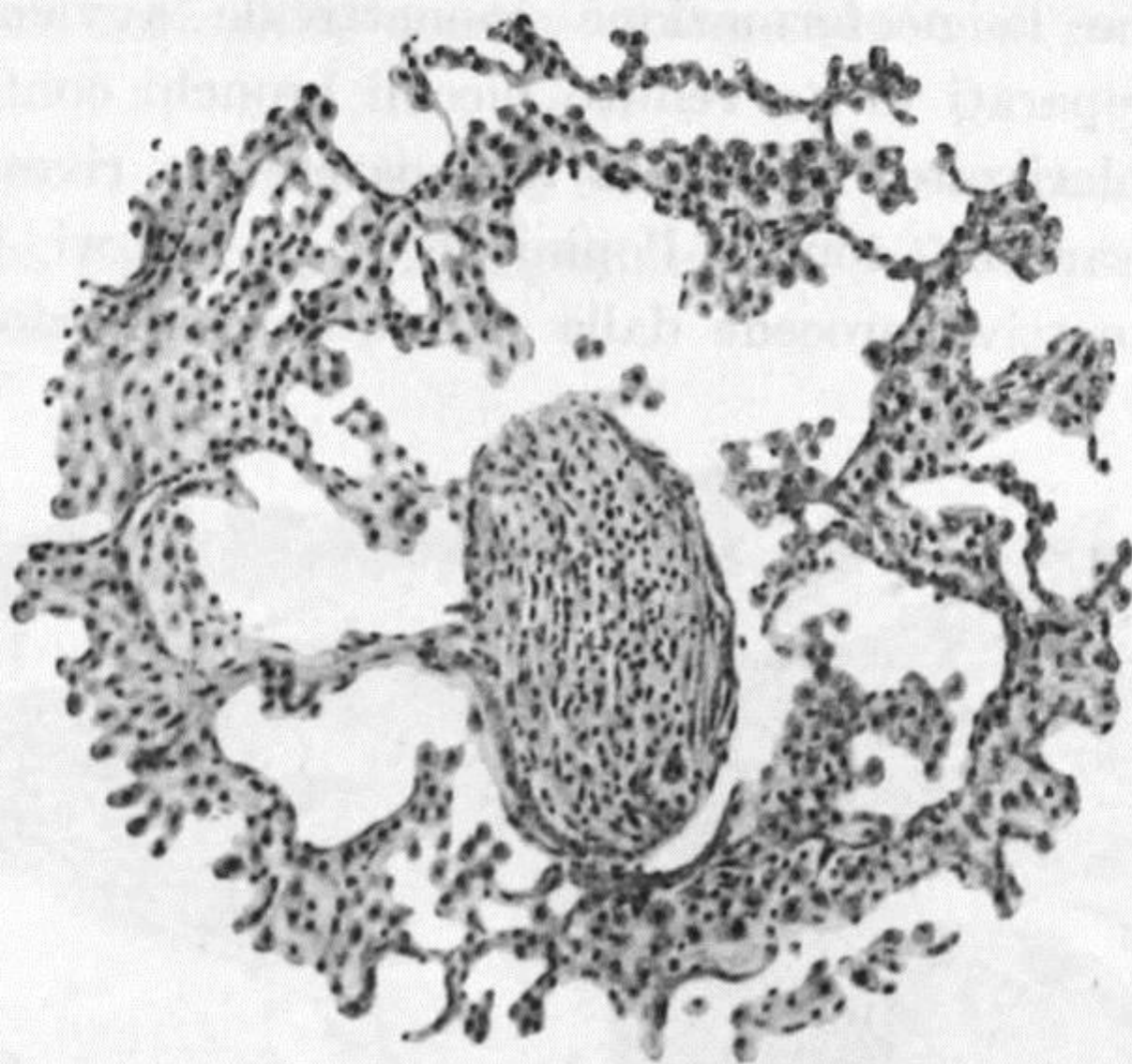



Fig. III.

quella, come abbiamo descritto, la neoformazione connettivale aderisce alle pareti per un peduncolo (V. fig. III); o, come avviene in alcuni casi, la neoformazione connettivale partendo dalla parete di un bronchiolo si diffonde diramandosi negli infundiboli e negli alveoli sottostanti e circostanti senza riempire le cavità.

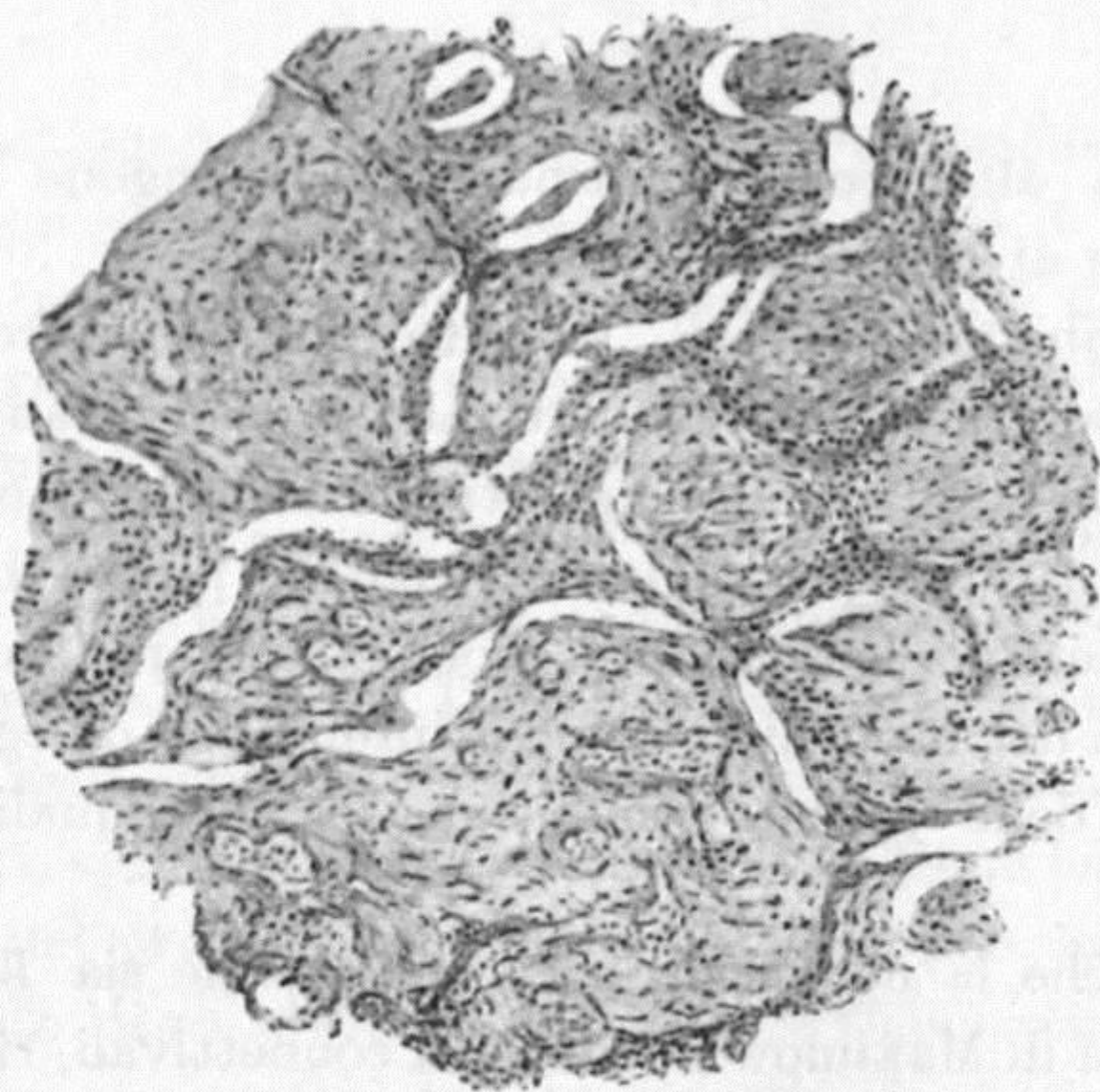



Fig. IV.

Questa distinzione è *a potiori*; perchè tanto nella forma poliposa si vedono alveoli obliterati, quanto nella obliterante si vedono alveoli con produzioni polipose.

Inoltre in ambedue i casi si trovano fra gli alveoli con neoformazione connettivale alcuni vuoti o più spesso contenenti molte cellule epiteliali (polmonite desquamativa).

In parecchi casi d'indurimento post-pneumonico avanzato, ho osservato entro la neoformazione connettivale e dentro gli alveoli grosse sfere ialine, con un nucleo antracotico centrale, sopra alcune delle quali ,sono addossate cellule giganti. Formazioni simili ha veduto Kormayer, nelle bronco-polmonite postmorbillosa (1). (V. fig. V).

Si è già detto che la neoformazione connettivale avviene anche nei piccoli bronchi. In alcuni preparati io ho veduto piccoli bronchi contenenti gettate di tessuto connettivo vascolarizzato, mentre la loro parete era rivestita da cellule cilindriche. Questo fatto sarebbe contro l'opinione degli autori, i quali ritengono che sempre il tessuto connettivo procede dalla parete dei bronchioli e in seguito si dif-

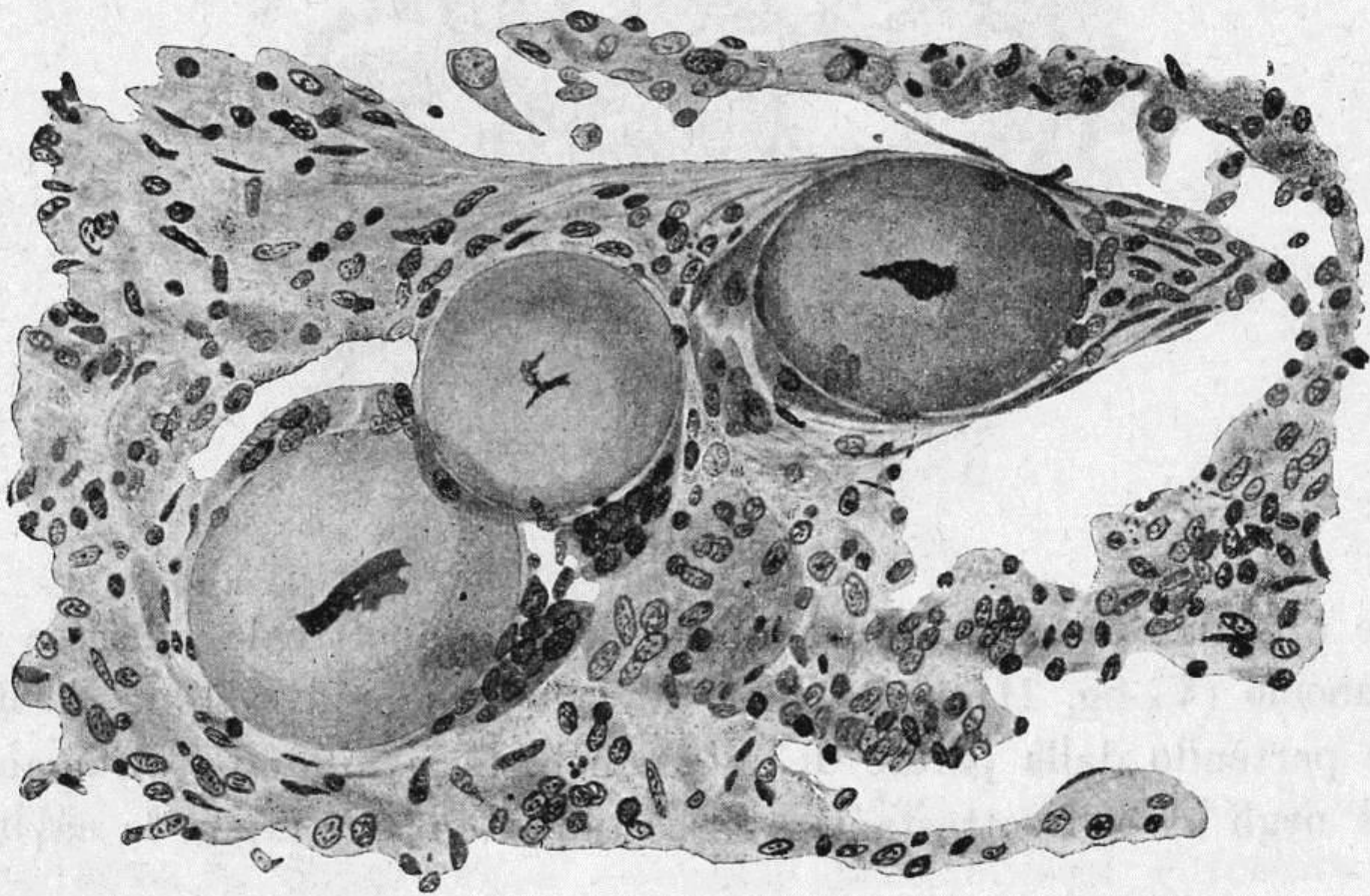



Fig. V.

fonde agli alveoli. Ma altri, come Borrmann (2), ritengono che la neoformazione degli alveoli si diffonde ai bronchioli.

Secondo ciò che abbiamo [esposto, il fatto può decorrere in ambedue le maniere: cioè che la neoformazione connettivale proceda tanto dalle pareti degli alveoli e dagli infundiboli, quanto dalle pareti dei bronchioli e da questi si diffonda in quelli. In alcuni preparati si vedono infatti entro i piccoli bronchi e i bronchioli gettate di tessuto connettivo, le quali procedono diritte per un lungo tratto e poi si dividono e suddividono nei bronchioli o negli infundiboli o negli alveoli. Si può anzi affermare che vi sono delle forme d' indurimento nelle quali questa seconda maniera è la prevalente.

Dionisi (3) ritiene che la neoformazione connettivale sia il risultato della trasformazione dei poliblasti di Maximow in elementi connettivali, rimanendo così esclusa

(1) Virchow's Archiv. Bd. 117.
(2) Lubarsch Ostertag. Ergebnisse, etc., 1902.
(3) Sperimentale, 1903.

nella neoformazione iniziale la parete alveolare, la quale partecipa al processo con la neoformazione dei vasi sanguigni.

Nella forma obliterante, quando il processo della polmonite produttiva è terminato, l'esame microscopico dimostra una neoformazione connettivale diffusa, nella quale si può riconoscere la struttura del polmone per l'accenno delle antiche cavità aeree. La neoformazione è talora solcata da lacune vuote o contenenti una sostanza finamente granulosa o cellule epiteliali. (V. fig. VI).

Altre particolarità istologiche occorre di osservare nell'indurimento polmonare post-pneumonico.

Nei vasi sanguigni — piccole arterie e vene — si vedono trombi parietali, poliposi ed obliteranti in uno stadio di organizzazione, il quale corrisponde a quello della neoformazione endoalveolare.

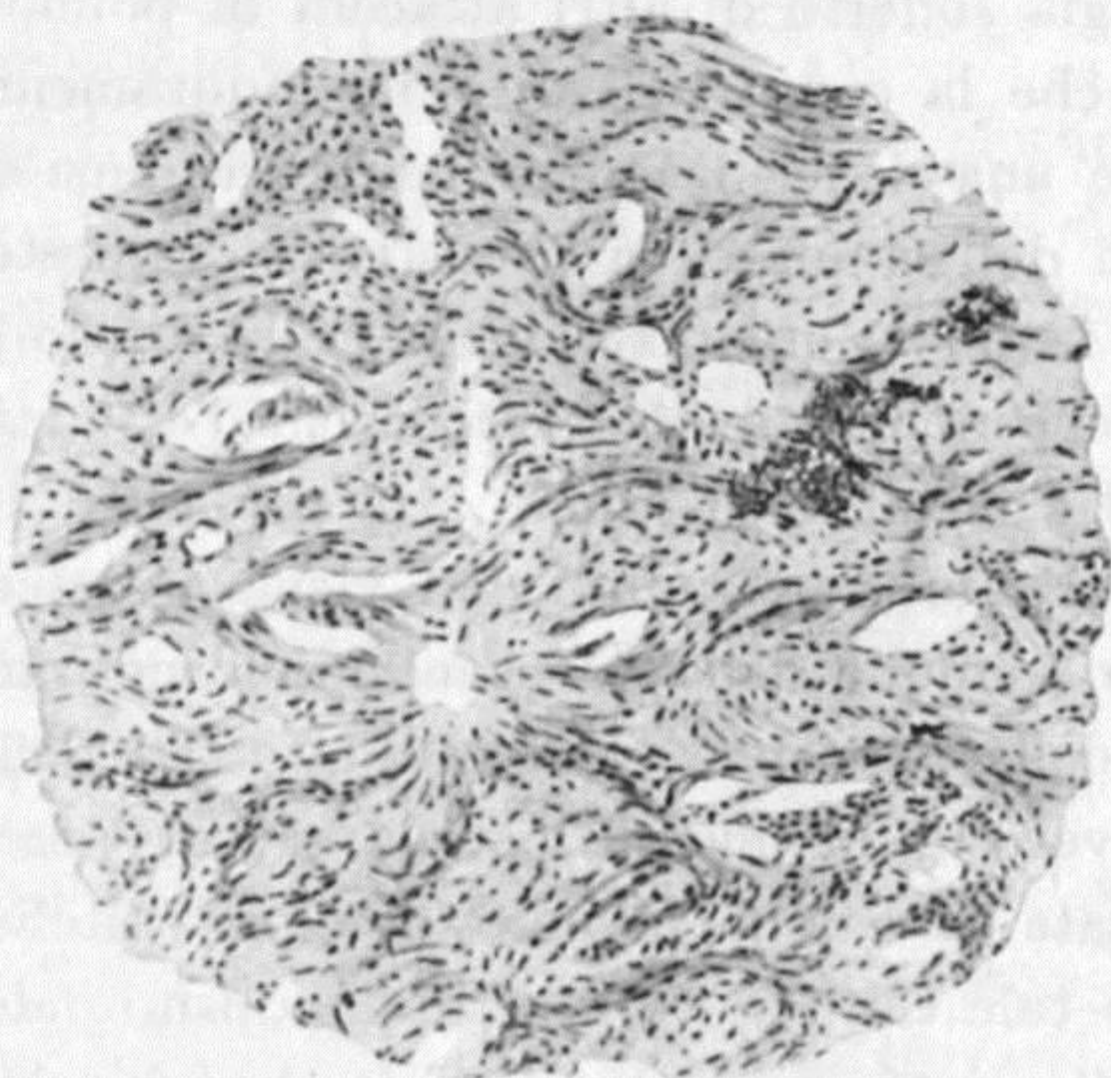



Fig. VI.

Nei bronchioli, nei quali non ha luogo la neoformazione connettivale, si trova spesso una infiltrazione leucocitaria intensa delle pareti e il loro lume è occluso da leucociti polinucleati, mentre l'epitelio o è conservato o è desquamato. Talvolta la infiltrazione leucocitaria si diffonde nelle pareti degli alveoli peribronchiali, e nell'interno di questi, ove si vedono, come sequestrate, particelle di essudato jalinizzato.

Da ultimo non è raro di vedere *proliferazioni epiteliali atipiche* a forma di produzioni tuboliformi di cellule epiteliali cubiche e cilindriche, circondate da tessuto infiltrato da cellule rotonde mononucleate. Queste proliferazioni epiteliali sono più frequenti intorno ai bronchioli. Esse sono anche più manifeste negli indurimenti che procedono dalle bronco-polmoniti, specialmente post-morbillose, come ha notato Steinhaus (1).

Sulla patogenesi del processo, cioè sulla ragione per la quale, in luogo della scomparsa dell'essudato dagli alveoli e della rapida rigenerazione degli epiteli, abbia luogo una neoformazione connettivale, che a quello si sostituisce, le opinioni, come sulla patogenesi di tanti altri processi, sono varie.

(1) Ziegler' Beiträge, Bd. 29.

La dannosa influenza delle aderenze pleuriche e della cura con i bagni freddi, sospettata da Marchand per la genesi di questo esito della polmonite, non fu ritenuta da me probabile nelle memorie pubblicate 24 anni or sono.

Allora io dava molta importanza alle malattie preesistenti, specialmente alla infezione malarica, onde il difficile riassorbimento dell'essudato, la sua persistenza negli spazi alveolari e la conseguente neoformazione connettivale.

Fra gli autori (1) che hanno continuato ad occuparsi dell'argomento, v. Kahlden dà importanza alla difficoltà del riassorbimento della fibrina; dello stesso avviso è Kohn, il quale ne attribuisce la causa alla obliterazione dei linfatici pleurali e dei linfatici interlobulari e alla grave antracosi delle glandole linfatiche regionarie; Hanau pensa che la genesi del processo è connessa alla necrosi dell'epitelio e alla mancata rigenerazione di questo; A. Fraenkel conviene in questa patogenesi. Egli inoltre insiste sul fatto, già riconosciuto da Charcot (2), che in una non piccola parte dei casi, gl'infermi hanno già sofferto di altri attacchi di polmoniti (3).

Dionisi (4) ritiene che la causa dell'esito in induramento sia una insufficiente reazione midollare onde una deficienza di numero e di funzione dei leucociti e quindi la mancanza di autolisi dell'essudato, la persistenza di questo, la conversione in una sostanza densa jalina e la finale organizzazione. Dello stesso avviso è Flexner (5) il quale nelle polmoniti, che non risolvono, ritiene che l'essudato, sia per una disproporzione fra i leucociti e gli altri costituenti, o per altre cause sconosciute, non può subire una perfetta autolisi, e quindi non viene assorbito e si organizza.

Tutta la questione adunque della patogenesi dell' induramento post-pneumonico poggia sopra le cause della persistenza dell'essudato. La deficienza della rigenerazione epiteliale non è verosimile che sia la sola causa, perchè spesso intorno alle masse fibrinose jalinizzate si vedono numerose cellule epiteliali.

Il fatto che spesso tale esito si verifica in organismi indeboliti da altre malattie e dalle frequenti complicazioni, o in alcoolisti fa pensare che la ragione della mancata risoluzione sia veramente nella deficienza di quel meccanismo onde avviene l'autolisi e quindi il riassorbimento dell'essudato, Ed è questo il punto, verso il quale furono rivolte le indagini di Dionisi e di Flexner.

---

(1) Vedi A. Fraenkel, op. cit. vol. I, pag. 339 e seguito.

(2) Vedi Marfan, *Traité de médecine*, 1893, vol. IV.

(3) Io ricordo un solo caso d'induramento post-pneumonico, nel quale ero sicuro che avevano preceduto altre polmoniti. Era una signora di 60 anni, deperita, con soffio sistolico mitralico da pregressa poliartrite reumatica e albuminurica, la quale nel 1902 ebbe tre polmoniti: una nel marzo, a sinistra; l'altra nel maggio, a destra, con decorso gravissimo; la terza nell'ottobre, nel lobo superiore di destra Negli intervalli fra queste polmoniti ebbe due attacchi di febbre elevata, preceduta da brividi, della durata di uno o due giorni, con sintomi di congestione di una zona polmonare (polmoniti abortive). Al 9° giorno della ultima polmonite si ebbero caduta della febbre e sintomi di risoluzione. Dopo otto giorni, brivido e sintomi di nuova epatizzazione nel lobo superiore destro. La febbre diminuì lentamente e rimasero i segni dell'induramento del lobo superiore destro, con rantoli ed espettorazione (senza bacilli t.); induramento che persisteva nel maggio seguente, nel quale avvenne la morte con sintomi uremici.

(4) Resoconto del 2° Congresso di patologia. Sperimentale, anno LVII, fasc. VI, 1903.

(5) *An aspect of modern Pathology.* (American Journal of the med. sciences. August, 1903).

***

Decorso clinico. — Sul fondamento delle osservazioni da me fatte e sopra le osservazioni di altri autori, specialmente di Fraenkel, il quale, come si è detto, è l'autore che se n' è più diffusamente occupato, esporrò brevemente il decorso clinico di questo esito della polmonite.

La polmonite fibrinosa acuta si sviluppa nel pieno benessere o in soggetti indeboliti da altre malattie. Dopo un decorso, che non si allontana dall'ordinario, si ha una pseudo crisi, ora con defervescenza completa, ora soltanto con naturale diminuzione della temperatura, con miglioramento dei sintomi generali; ma i sintomi fisici rimangono inalterati.

A questo punto l'andamento è vario, secondo che si abbiano o no complicazioni dalla infezione pneumonica.

Consideriamo questo secondo caso, che è il più semplice; cioè di esito in induramento, senza complicazioni.

Avvenuta la pseudocrisi, si ha, dopo uno o due giorni, un ritorno o un aumento della febbre, la quale non raggiunge però il grado di prima, ha decorso irregolare, e più frequentemente è intermittente, vespertina, onde il sospetto di complicazione tubercolare o di una pleurite essudativa.

In alcuni casi la febbre può mancare e allora rimangono soltanto i sintomi della epatizzazione.

Ora quale è il decorso ulteriore di questo indurimento post-pneumonico senza complicazioni?

In alcuni casi si ha una lenta risoluzione dopo molte settimane, anche dopo mesi, così che si dovrebbe parlare piuttosto di ritardo della risoluzione. Ma anche in questi casi, come avverte giustamente Fraenkel, si deve ritenere che si sia verificata la organizzazione dell'essudato, la quale può trovarsi già dopo 18 o 20 giorni di malattia, e anche prima, come risulta dalle mie numerose osservazioni. Infatti quando avvenga la morte per complicazioni o senza queste, dopo il ricordato numero di giorni, persistendo i segni della epatizzazione, si trova già la neoformazione connettivale incipiente attorno all'essudato jalino e canalizzato da cellule mononucleate.

A spiegare la risoluzione dopo il decorso di settimane e anche di mesi è importante ricordare le forme polipose della neoformazione endo-alveolare e la presenza di bronchioli, e di alveoli liberi anche in alcuni casi d'induramento avanzato.

Nelle prime settimane, anche in quei casi, che terminano con la risoluzione, si hanno sputi emorragici, diversi dagli sputi pneumonici. Ricordo di un giovane di 21 anni, affetto di polmonite sinistra, nel quale al nono giorno cessarono gli sputi pneumonici con la caduta della febbre continua, ma persisterono i sintomi fisici della epatizzazione per sei settimane con frequente espettorazione nettamente emorragica ed elevazioni termiche quotidiane (1).

(1) Lo sputo emorragico nell'induramento postpneumonico può persistere in casi eccezionali per un tempo lunghissimo. Ricordo il caso seguente osservato dal prof. Bignami: un uomo di circa 50 anni, robusto, in discrete condizioni generali, dopo aver sofferto di una polmonite lobare destra inferiore, con pleurite siero-purulenta, presentò persistenti,

Questa espettorazione emorragica è stata giustamente spiegata per le emorragie intralveolari dai vasellini neoformati nel giovane tessuto connettivo. Si può trovare un'analogia in ciò, che avviene nella pachimeningite emorragica, nella quale però il sangue, uscito dai vasellini sanguigni neoformati dalle sottilissime pareti, si raccoglie nel tessuto delle membranelle e dà loro il colore ocraceo.

Sono conosciuti i cambiamenti, che avvengono nei sintomi fisici in queste polmoniti con risoluzione molto ritardata, specialmente nelle influenzali. In un caso occorso in un mio Collega, durato circa due mesi, dopo un periodo d'influenza catarrale, il giorno 10 aprile 1901, si svilupparono i sintomi di una polmonite destra con ottusità e rantoli crepitanti, con espettorazione giallo-rossigno, febbre elevata, polso frequente e aritmico, orine albuminose, sensorio ottuso, prostrazione gravissima. Dopo 9 giorni, nei quali le condizioni furono sempre gravi, si ebbe un miglioramento nelle condizioni generali dell'infermo, nel polso e nella febbre. Ma, con questo miglioramento, nel lobo inferiore del polmone destro, ove fino allora si ascoltava una fine crepitazione, si manifestò una respirazione bronchiale, la quale andò aumentando nei giorni successivi fino ad aversi soffio bronchiale intenso con rantolini consonanti. Il 24 aprile, cioè 17 giorni dall' inizio della malattia, l'ottusità era aumentata, il soffio bronchiale si era fatto più debole e lontano e mancava il fremito vocale. Queste condizioni fisiche, che fecero sospettare un versamento pleurico, durarono 7 giorni; la temperatura era fra 37°.5 e 38°; il polso regolare e poco frequente, l'orine abbondanti e senza albumina, l'espettorazione abbondante, densa, gialla, risultante di piccole pallottole e di cordoncini raggomitolati. Il giorno 2 maggio si ritornò ad ascoltare netto il soffio bronchiale con rantolini consonanti. Il 5 maggio il soffio bronchiale era scomparso e si ascoltavano soltanto rantoli subcrepitanti. Questi persisterono per quasi tutto il mese di maggio e poi si ebbe guarigione completa.

In questo caso nel periodo di maggiore gravezza si ebbe nel lobo inferiore del polmone destro la sola *crepitatio*, quindi, dopo il miglioramento pseudo critico, si manifestò il soffio bronchiale, in seguito si ebbero i sintomi fisici da far dubitare di un versamento, e quindi ritornò il soffio bronchiale e da ultimo la crepitazione reduce seguita dalla risoluzione (1).

---

per quasi un anno di degenza nell'ospedale di S. Spirito, i sintomi d'induramento del lobo inferiore del polmone destro; l'essudato pleurico siero-purulento scomparve dopo semplice puntura. Cessata la febbre, l'infermo continuò ad avere uno sputo emorragico denso e attaccaticcio, nel quale non si trovarono mai bacilli tubercolari, nè fibre elastiche. L'inoculazione, dello sputo in alcune cavie diede risultato negativo. Volle uscire dall'ospedale essendo notevolmente migliorato nelle condizioni generali, sebbene continuasse una scarsa espettorazione emorragica.

(1) Ricordo di aver notato in un caso di risoluzione molto ritardata di una polmonite, sviluppata nella convalescenza di una febbre tifoide, in un giovane di robusta costituzione, che la epatizzazione del lobo inferiore destro si risolvè con una lenta graduale scomparsa del soffio bronchiale senza la *crepitatio redux*. Ciò sarebbe da interpretarsi come l'effetto della graduale atrofia della neoformazione connettivale endoalveolare, e quindi della mancanza di fluidificazione dell'essudato, onde procede la crepitazione di ritorno.

Altri casi simili al ricordato ho avuto occasione di osservare e nei quali le punture esplorative fatte nel periodo dei sintomi sospetti di un versamento, ebbero risultato negativo. Evidentemente la causa di tali cambiamenti è nelle condizioni di permeabilità dei bronchioli.

Ma l'indurimento può persistere e non risolvere più.

In questo caso la febbre cessa gradatamente e residuano i sintomi dell'indurimento più o meno completo, e quindi una retrazione della parte corrispondente del torace. L'assenza o la mitezza dei sintomi — tosse, espettorazione, affanno, ecc. — sono spiegate dal fatto già ricordato che nell'induramento polmonare, dopo la polmonite fibrinosa lobare, mancano le bronchiectasie. Così si hanno quasi le stesse conseguenze di una pleurite essudativa a lungo decorso, per la quale, dopo un lento riassorbimento, persistendo l'atelectasia, si è prodotta la retrazione della parte corrispondente del torace.

Ma quando la sclerosi postpneumonica si verifica in uno dei lobi superiori, con notevole diminuzione di volume e aderenza totale del lobo e relativa retrazione toracica, allora si producono spostamenti anche estesi del cuore ed ipertrofia compensatrice del cuore destro e dei lobi polmonari o del lobo sani dello stesso lato e anche dell'altro polmone, con le conseguenze cliniche già note e sopra le quali si trattengono molto nei loro trattati sopra le malattie dell'apparecchio respiratorio Maragliano (1) e i due autori già ricordati, cioè A. Fraenkel e Sokolowski.

Ma occorrono casi d'indurimento post-pneumonico, nei quali avviene l'esito letale senza alcuna complicazione, dopo poche settimane dall'inizio della malattia. Ciò è stato osservato anche da altri autori.

Rivalta (2) lo chiama la forma grave della polmonite indurativa post-pneumonica, e la distingue dalla risoluzione ritardata e dall'indurimento polmonare postpneumonico a decorso benigno, ne discute la etiologia e la patogenesi riportando due casi; uno nel quale vi fu la complicazione della eresipela, e l'altro della endocardite e della pericardite; due casi dunque con complicazioni.

A. Fraenkel nel trattato già citato riporta un caso veduto da lui, nel quale non v'era alcuna complicazione.

Riporterò un caso veduto da me recentemente.

S..... L..... di anni 64 verniciaio, forte bevitore, ammalò di polmonite destra il 5 novembre 1903. La febbre durò alta fino al 17; dopo, rimanendo i sintomi fisici della epatizzazione inalterati in tutta la parte posteriore del polmone destro e anche anteriormente in alto e l'infermo essendo molto prostrato e deperito con polso frequente, lingua sordida, anoressia, si ebbe una febbre vespertina non superiore al 38°; quindi si verificarono due elevazioni di temperatura fino a 39°.5, il giorno 30 novembre e fino a 40° il giorno 1° dicembre. Il giorno 2 dicembre con inizio di decubiti sacrali, nel collasso, avvenne l'esito letale.

All'autopsia: denutrizione grave; decubiti sacrali; indurimento dei lobi superiore e inferiore del polmone destro con la solita punteggiatura grigio-giallastra; edema del polmone sinistro; dilatazione del ventricolo destro del cuore con frammentazione del miocardio; tumore cronico della milza con perisplenite adesiva.

L'esame microscopico del polmone dimostrò uno dei più tipici casi d'indurimento polmonare con neoformazione connettivale molto vascolarizzata entro gli al-

(1) *Trattato Italiano di patologia speciale medica*, vol. III, parte III.
(2) Policlinico, vol. I, 1894.

veoli, gl'infundiboli e i bronchioli a forma prevalentemente obliterante. In molti alveoli si vedevano molte cellule epiteliali in degenerazione grassa, onde la punteggiatura gialla all'esame macroscopico.

In questo caso, durato 27 giorni, non si ebbe alcuna complicazione di origine diplococcica nè da altre cause, e la morte avvenne nel marasma progressivo, trovandosi all'autopsia la sola polmonite con esito in indurimento e l'alterazione parenchimatosa del miocardio.

Non fu ricercato se esistesse la setticemia diplococcica ; ma in un altro caso simile Nazari trovò il diplococco nel midollo delle ossa (1), e in un caso studiato da Bignami, la presenza del solo diplococco negli ascessi sottocutanei, formatisi nei punti dove erano state fatte le iniezioni ipodermiche eccitanti, dimostrava la esistenza della setticemia diplococcica e che le alterazioni del tessuto sottocutaneo, provocate dalle punture, erano stati i punti di richiamo dell'attecchimento dei diplococchi, onde gli ascessi.

***

Se non che nel numero maggiore dei casi d'indurimento polmonare post-pneumonico con esito letale si verificano complicazioni.

Le complicazioni nell'apparecchio respiratorio nei casi da me osservati furono: la polmonite fibrinosa lobare recente ; la polmonite embolica; gli ascessi polmonari; la bronchiectasia ; la pleurite purulenta libera o saccata ; la laringite flemmonosa.

La *polmonite fibrinosa lobare* recente fu trovata in quattro casi. In questa complicazione avvenne che nel decorso della polmonite produttiva si svolse un processo pneumonico in un altro lobo del polmone malato o nel polmone sano. Lo stadio della polmonite, come si notò all'autopsia, era quello della epatizzazione rossa.

La *polmonite embolica multipla* fu trovata in un solo caso nel quale esisteva la endocardite delle valvole dell'arteria polmonare.

Gli *ascessi polmonari* furono trovati in due casi e nello stesso lobo indurato: si avevano, cioè, nello stesso lobo polmonare, l'indurimento e gli ascessi multipli; la grandezza di questi variava da un pisello a quella di una noce; erano di forma rotondeggiante, e contenevano o solo pus, o, in mezzo a questo, sequestri di tessuto polmonare. Uno di questi sequestri, all'esame microscopico, dimostrò la struttura ben conservata ed entro gli alveoli il reticolo fibrinoso ben distinto. In un caso, nel pus fu trovato il diplococco, in un altro lo streptococco.

Charcot (2) descrive le ulcerazioni nella sclerosi lobare, onde la *tisi polmonare post-pneumonica.*

La *bronchiectasia* non è, come già si è detto, una complicazione della polmonite produttiva dopo la polmonite lobare genuina. Io l'ho riscontrata una sola

(1) E' nel midollo rosso delle ossa, nel quale, come è noto, si devono ricercare a preferenza i microrganismi produttori delle setticemie, anche perchè dallo stesso si possono ottenere culture pure, le quali non si ottengono sempre dal sangue del cuore e di altri organi. Ricordo un caso di peritonite primitiva diplococcica in un bambino nel quale, mentre nell'essudato e nel sangue del cuore il diplococco era commisto ad altri microrganismi, nel midollo delle ossa si trovò solo e in quantità veramente sorprendente.

(2) MARFAN, loc. cit.

volta in 32 casi: era un uomo di 45 anni, nel quale la malattia durava da circa 50 giorni, e nel quale si rinvenne un indurimento del lobo inferiore del pulmone sinistro, e in questo lobo dilatazioni bronchiali con bronchite putrida. In ambedue i lati esistevano forti adesioni pleuriche.

Come ho già ricordato, sono frequenti invece le bronchiectasie nelle bronco-polmoniti, specialmente post-morbillose pseudo lobari a lento decorso. In questi casi si hanno indurimenti lobari con dilatazione di tutti i bronchi che si trovano ripieni di secreto purulento. L'esame microscopico dimostra degenerazione jalina dell'essudato invaso da cellule mononucleate; circondato da cellule epiteliali spesso di forma cubica, in alcuni casi con incipiente formazione connettivale e numerose produzioni epiteliali atipiche e infiltrazioni leucocitarie delle pareti dei bronchioli e dei vasi sanguigni.

La *pleurite purulenta* si manifestò più frequentemente nello stesso lato ove si trova l'indurimento. Così dei quattro casi osservati, tre erano dal lato dell'indurimento e uno dal lato opposto.

In un caso d'indurimento del lobo superiore sinistro esisteva ancora un empiema della grandezza di un arancio nello spazio interlobare dello stesso lato. Ciò dimostra che si può avere nello stesso tempo indurimento ed empiema interlobare dello stesso lato, onde la difficoltà della diagnosi in questi casi.

Io ricordo un caso di polmonite osservato in un Collega francese nel quale, dopo un collasso gravissimo di lunga durata, verificatosi nella undecima giornata della polmonite, ebbe luogo l'esito in induramento nel lobo inferiore e nella parte inferiore del lobo superiore a destra, con febbre quotidiana vespertina. Dopo circa due mesi e mezzo si ebbe un'improvvisa ed abbondante espettorazione di pus, dopo la quale continuarono per alcuni mesi i sintomi dell'indurimento, i quali, infine, gradatamente scomparvero dopo più di un anno. In questo caso io pensai ad una pleurite interlobare destra (1).

La *laringite flemmonosa* si manifestò in un sol caso nel decorso dell'indurimento polmonare e fu causa della morte. Nel pus si trovò uno streptococco.

***

Le complicazioni dell'apparecchio circolatorio furono la endocardite, la miocardite, la pericardite, la trombosi dell'arteria polmonare.

La *endocardite* fu osservata da me frequentemente insieme con l'indurimento polmonare post-pneumonico e, per quanto io sappia, non è stata sinora descritta con questo esito della polmonite.

Le osservazioni degli autori, comprese quelle di Netter e di Banti, si riferiscono alla endocardite, nel corso della polmonite acuta e dopo la risoluzione di questa, giudicata pneumococcica per la presenza del diplococco.

---

(1) Dopo la crisi della polmonite si possono verificare pleuriti essudative o nel lato stesso della polmonite o nel lato opposto con essudato sieroso, dunque egualmente metapneumoniche, le quali, in genere, risolvono rapidamente.

Netter (1) descrive i caratteri clinici, anatomici e batteriologici della endocardite nel decorso della polmonite e dopo questa; ma non fa cenno dell'indurimento del polmone.

A. Frankel, che ha osservata la complicazione endocarditica sette volte, cioè 0.8 % dei suoi casi non fa cenno neppure di averla riscontrata nell'esito in induramento; ma afferma che nei quattro casi da lui osservati, nei quali si potè stabilire il momento delle insorgenze dei sintomi della endocardite, questi in un caso si manifestarono durante la epatizzazione, in un secondo dopo un giorno di apiressia, negli altri due dopo più giorni di apiressia. Tutti decorsero letalmente.

Sokolowski, che ha osservato una sola volta la complicazione endocarditica, sopra le osservazioni degli altri afferma che questa si svolge ora durante il decorso della polmonite, ora dopo due o tre settimane dalla risoluzione di questa.

Banti (2) distingue la endocardite diplococcica in secondaria e primitiva. La secondaria contemporanea ad un processo diplococcico, il quale è ordinariamente una polmonite, è di difficile diagnosi. La secondaria consecutiva si manifesta nella convalescenza della polmonite, cioè dopo la crîsi di questa con un decorso della curva termica, distinto in due periodi successivi: il primo da uno a otto giorni con febbre mite intermittente o remittente al mattino, il secondo da due a quattro settimane con febbre alta remittente e intermittente con brividi di freddo, talora con alternative di miglioramenti o di peggioramenti, mentre la polmonite seguita a risolversi lentamente. L'esito letale è spesso preceduto da embolie in vari organi.

Prescindendo dai casi di polmonite acuta con esito letale al decimo o undicesimo giorno, nei quali si è trovata la endocardite acuta, io ho osservato questa complicazione 14 volte in 32 casi di esito in indurimento della polmonite; 11 del cuore sinistro, 2 del cuore destro e 1 di ambedue i cuori. Le valvole più frequentemente colpite erano le arteriose.

La forma anatomica è stata sempre quella della endocardite ulcerosa: necrosi del tessuto valvolare; infiltrazione diplococcica; deposizioni trombotiche; ulcerazioni; aneurismi valvolari acuti; perforazioni valvolari. Le masse trombotiche erano in parecchi casi lunghe parecchi centimetri e talora peduncolate, come in un caso di endocardite delle valvole dell'arteria polmonare, conservata nella collezione dell'Istituto Questi trombi hanno un colore grigio sporco o grigio rossigno e si disgregano facilmente.

Quando si sviluppa il processo endocarditico? Si può pensare che ciò avvenga o nel decorso del periodo acuto della polmonite, o dopo la pseudocrisi per la persistente setticemia diplococcica. Ma non è facile praticamente di fare la distinzione.

In questa complicazione endocarditica, avvenuta la defervescenza pseudocritica, mantenendosi i sintomi della epatizzazione, fa seguito una febbre intermittente o remittente, spesso con brividi di freddo e un progressivo deperimento della nutrizione, della sanguificazione e delle forze. Si possono avere remissioni irregolari. L'esame del cuore rivela spesso i sintomi fisici delle lesioni valvolari con i relativi

(1) Archives de Physiologie, 1886; Traité de Médecine, Tom. IV, Paris, 1893.

(2) Settimana medica dello Sperimentale, anno LI, n. 7.

rumori sistolici e diastolici. Le embolie hanno luogo in vari organi secondo la sede della endocardite. Nella endocardite del cuore sinistro le embolie più frequenti sono le renali, le spleniche e le cerebrali.

La meningite a decorso acutissimo, come vedremo in seguito, è una frequente complicazione terminale.

Come esempio, riporterò il seguente caso.

Uomo di 45 anni. Venne all'ospedale il 2 dicembre 1902 con polmonite sinistra. Alla undecima giornata defervescenza, mantenendosi il polso frequente e i sintomi della epatizzazione. Dopo tre giorni cominciarono febbri vespertine fino a 38°,5, senza brivido, continuando i segni fisici della epatizzazione con poca espettorazione muco-purulenta e con progressivo peggioramento delle condizioni generali. Nei primi di gennaio continuarono gli accessi febbrili e si aggiunsero brividi di freddo, sempre persistente la epatizzazione; polso frequente, cuore dilatato, non rumori, grande prostrazione. Il 20 gennaio la febbre si fece continua, apparvero i segni di una polmonite nella base del polmone destro con sputo emorragico, dispnea e cianosi. La morte avvenne il 24 gennaio.

Diagnosi anatomica. — Denutrizione grave. Induramento postpneumonico del lobo inferiore del polmone sinistro. Nodi di polmonite emorragica nel lobo inferiore del polmone destro con pleurite in corrispondenza degli stessi. Edema del resto del polmone. Endocardite diplococcica ulcerosa delle valvole dell'arteria polmonare con trombi grigio sporchi, molli. Frammentazione del miocardio prevalente nel ventricolo destro.

In questo caso la durata della malattia fu di 44 o 45 giorni; dopo la defervescenza pseudocritica si ebbero tre giorni di apiressia; quindi febbri intermittenti prima senza e poi con brividi di freddo; da ultimo una polmonite nodulare emorragica terminale nel polmone destro; la endocardite ulcerosa era del cuore destro e nelle valvole arteriose.

Come si è detto, l'esito letale avviene spesso nei casi di endocardite ulcerosa nell'induramento post-pneumonico per la meningite acutissima.

Le *alterazioni del miocardio* sono notate frequentemente nei miei casi, sempre parenchimatose; cioè rigonfiamento torbido e frammentazione delle fibre muscolari. In questa ultima alterazione regressiva la superficie di sezione apparisce come cenciosa e passando sulla stessa il coltello, si raccoglie una poltiglia costituita da frammenti delle fibro-cellule muscolari. Con questa alterazione si ha la flaccidezza del cuore, il pallore del miocardio, la dilatazione dei ventricoli, specialmente del destro.

La *pericardite* è stata trovata cinque volte con essudato siero fibrinoso o purulento, una volta in via di organizzazione.

La trombosi dei grandi rami dell'arteria polmonare fu trovata due volte; una volta con polmonite recente dello stesso lato.

***

Nel sistema nervoso la complicazione più frequente è la *meningite purulenta,* la quale segue frequentemente, come già si è detto, la complicazione endocarditica. Così in undici casi di meningite nell'induramento post-pneumonico, nove volte fu trovata anche la complicazione endocarditica.

Molto spesso all'esame anatomico risulta che la essudazione meningitica non è diffusa, ma a focolai distinti nella convessità e nella base, e quindi manifestamente embolica.

Così ha luogo ciò che io chiamo da lungo tempo la triade post-pneumonica; cioè, *l'induramento del polmone*, la *endocardite ulcerosa* e la *meningite*.

Il decorso clinico di questa triade morbosa si può riassumere così: avvenuta la pseudo-crisi, segue, come già si è accennato per la endocardite, una febbre remittente o intermittente, nel decorso della quale gli accessi di brivido sono frequenti, con sintomi della lesione cardiaca più omeno manifesti. Tale stato può durare anche molte settimane, persistendo sempre i sintomi fisici della polmonite; quindi, spesso con una forte elevazione della temperatura, insorge la sindrome meningitica — cefalea vomito, rigidità della nuca, delirio, strabismo, convulsioni, sopore, coma. — Quando si esegue la puntura lombare si estrae un liquido torbido con polinucleati, e il diplococco.

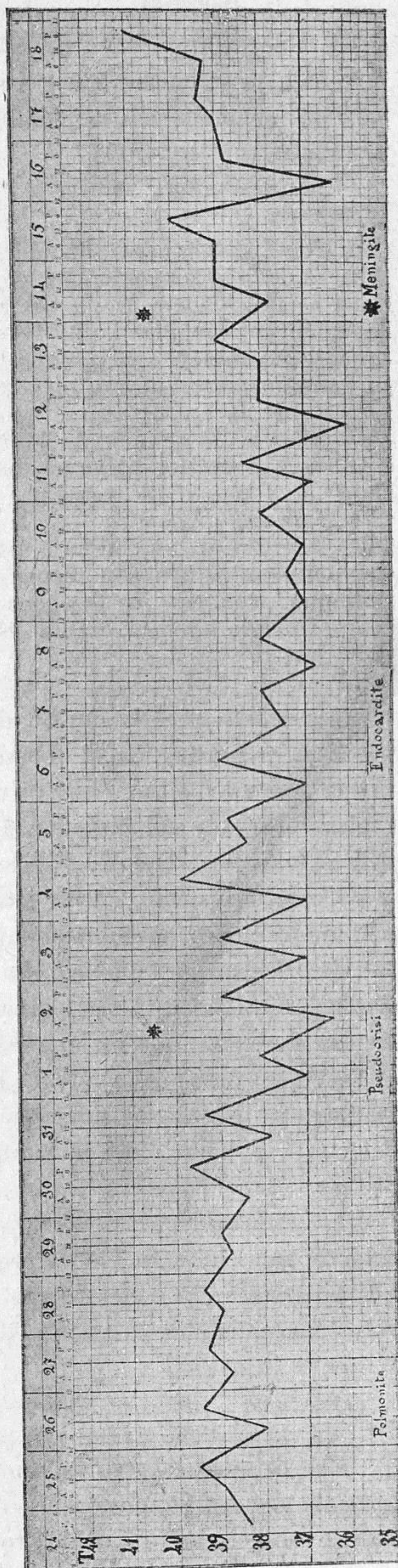
Il decorso della meningite è breve, 2-6 giorni. Talora insorge in modo violento, inaspettato, quasi apoplettiforme, con esito sempre letale.

Ecco alcuni esempi:

Caso I. — M... F..., bracciante di anni 45, di buona costituzione, aveva sofferto di infezione malarica nella campagna romana. Entrò nell'ospedale di Santo Spirito il 24 maggio 1906, con una polmonite sinistra inferiore. Nell' urina albumina e cilindri granulosi. Dopo un notevole aggravamento il 1° giugno, si ebbe una pseudo-crisi; quindi febbre intermittente preceduta da brividi fino al giorno 14 con persistenza dei sintomi della epatizzazione e dell'albuminuria. Denutrizione e anemia progressiva con polso frequente e debole; anoressia e grave prostrazione.

Dal giorno 13 si ebbe aumento della febbre, che fu continua fino al giorno 16, nel quale si verificò una breve defervescenza; poi di nuovo febbre continua.

Nel giorno 14 insorsero i sintomi della meningite: prima cefalea, vomito, quindi strabismo, convulsioni, coma, nel quale — con un innalzamento della temperatura a 41° — si ebbe l'esito letale il giorno 17.

Nella tabella dell'andamento della temperatura si vedono nettamente i 3 periodi: il *pneumonico*, l'*endocarditico*. il *meningitico*,

Polmonite
Pseudo-crisi
Endocardite
Meningite

Diagnosi anatomica. — Induramento postpneumonico del lobo inferiore del polmone destro. Endocardite ulcerosa delle valvole aortiche. Meningite a focolai disseminati della convessità. Tumore splenico con infarti recenti. Nefrite parenchimatosa.

In questo caso tutta la malattia decorse in 27 giorni. Dopo la pseudo-crisi si ebbe una febbre a tipo intermittente. La sindrome meningitica durò 4 giorni.

Caso II. — Uomo di 63 anni, ammalò il 18 ottobre 1901 di polmonite destra; dopo 11 giorni ebbe luogo la defervescenza; ma l'infermo rimase prostrato, con polso frequente con anoressia e persistendo i sintomi della epatizzazione. Sui primi di novembre iniziò una febbre intermittente quotidiana non superiore di 38°. Il 14 novembre febbre elevata preceduta da intenso brivido di freddo. Forte rumore sistolico. Albuminuria. Il giorno 20, delirio, convulsioni, coma. Esito letale il 23.

Diagnosi anatomica. — Induramento postpneumonico dei lobi superiore e medio del polmone destro. Endocardite ulcerosa delle valvole aortiche. Meningite cerebrospinale purulenta. Nefrite parenchimatosa.

Caso III. — P..... R....., calzolaio di Nettuno, ammalò di polmonite sullo scorcio di dicembre 1902, e rimase nell'ospedale di Nettuno fino alla fine di gennaio 1903. Volle uscirne non guarito e venne in Roma, ma presto si ricoverò nello ospedale di Santo Spirito, dove si riscontrò una epatizzazione nel lobo superiore del polmone destro, febbre elevata, cuore dilatato, rumore sistolico, cefalea intensa, rigidità della nuca, dispnea. Il giorno seguente l'infermo cadde nel coma, e morì il 1° febbraio 1903.

Diagnosi anatomica: Induramento postpneumonico del lobo superiore del polmone sinistro. Empiema circoscritto interlobare sinistro (diplococco). Endocardite ulcerosa diplococcica delle valvole aortiche con grossa massa trombotica nella valvola destra e sull'endocardio parietale sottostante. Meningite a focolai disseminati delle convessità. Tumore splenico melanotico. Numerosi ascessolini embolici in ambedue i reni. Dovunque il diplococco.

Caso IV. — Mugnaio di anni 36. Sulla fine di gennaio 1887, ammalò di polmonite destra. Entrò nell'ospedale il 10 febbraio con i sintomi di epatizzazione del lobo superiore destro, febbre remittente, cuore ingrandito, rumore diastolico nel focolaio aortico. Così proseguì, sempre deteriorando nelle condizioni generali, sino al 18 marzo, nel qual giorno fu trovato nel coma, che durò fino alla morte avvenuta la mattina del 20.

Diagnosi anatomica: Induramento postpneumonico del lobo superiore del polmone destro. Endocardite ulcerosa ricorrente delle valvole aortiche. Pericardite siero-fibrinosa emorragica. Meningite purulenta (diplococco) delle convessità.

Ho veduto casi di questa triade post-pneumonica anche nella pratica privata, ma senza poterne fare l'autopsia

Alla polmonite possono seguire la pleurite nello stesso lato e quindi le complicazioni della endocardite e della meningite. Mancando l'autopsia non si può dire se in questi casi esistesse l'indurimento polmonare, il quale, d'altra parte, può essere rilevato col tatto durante l'operazione dell'empiema metapneumonico. In un caso si trattava di un ingegnere di 42 anni di debole costituzione. La malattia cominciò con un'angina tonsillare lacunare molto dolorosa e febbre altissima. Mentre l'angina decresceva, si svolse una pleuro-polmonite destra con fierissimo dolore in tutto il torace destro e sputo pneumonico molto emorragico. Dopo 11 giorni seguì la formazione di una pleurite purulenta nello stesso lato. Operato, si ebbe un breve miglioramento; quindi iniziò una febbre intermittente con brivido e si ascoltò un forte rumore diastolico, preva-

lente nel focolaio aortico, con dilatazione del cuore. Infine si svolse rapidamente una sindrome meningitica e dopo due giorni avvenne l'esito letale (1).

Adunque la meningite pneumonica diplococcica o si svolge nel decorso del periodo acuto della polmonite ed è diffusa nella meninge della base e della convessità o si svolge tardiva, nel decorso dell'induramento post-pneumonico, molto più spesso quando esiste la complicazione endocarditica ed è frequentemente a focolai disseminati. Di questa triade morbosa io e Bignami abbiamo fatto cenno nel nostro trattato, sopra la infezione malarica nel capitolo delle complicazioni.

In uno dei casi appartenenti a questa categoria, oltre la meningite purulenta, furono trovati numerosi focolai di rammollimento rosso (encefalite emorragica) nella sostanza corticale della convessità e l'esame microscopico dimostrò numerosi capillari ripieni di diplococchi.

*
* *

Fra le complicazioni dell'apparecchio digerente ricordo la *glossite* interstiziale con accumulo di leucociti fra le fibre muscolari (un caso) e la *parotite necrotica purulenta* (due casi).

La complicazione nefritica fu molto frequente.

Una volta si ebbe sinovite purulenta del ginocchio destro nella quale fu trovato il diplococco.

*
* *

Oltre queste complicazioni si sono trovate nell'esito in induramento malattie preesistenti, le quali furono l'arteriosclerosi grave (5 volte), i vizi valvolari (5 volte), le alterazioni della milza e del fegato da pregressa infezione malarica (11 volte), la nefrite cronica (4 volte), la enterocolite ulcerosa (2 volte).

---

(1) Ricordo di avere osservato altri casi nei quali un'angina tonsillare molto dolorosa ha preceduto la pleuro-polmonite, anche questa accompagnata da dolore fierissimo puntorio e seguìta da pleurite purulenta dello stesso lato. Due casi, che ho seguito durante tutto il corso della malattia, terminarono con la guarigione dopo l'operazione. In un altro caso avvenne l'esito letale. Si trattava di un uomo di 38 anni il quale aveva sofferto di ripetute angine con esito in suppurazione. Ammalò di tonsillite molto dolorosa con albuminuria in uno dei primi giorni di febbraio 1902. Dopo tre giorni seguì una polmonite destra. Sulla fine di febbraio aveva febbre continua remittente e i sintomi di una pleurite essudativa destra. L'essudato pleuritico purulento conteneva diplococchi. Dopo l'operazione della pleurite si ebbe un breve miglioramento. Quindi febbri elevate intermittenti e i sintomi di una lesione aortica. Da ultimo, rapidamente l'infermo cadde nel sopore e poi nel coma La puntura lombare dimostrò il diplococco nel liquido torbido. L'esito letale avvenne il 12 aprile. All'autopsia si trovò: induramento post-pneumonico del lobo inferiore e superiore del polmone destro con pleurite purulenta operata; endocardite ulcerosa delle valvole aortiche; meningite purulenta a focolai disseminati, prevalenti nella base e diffondentesi lungo i rami della silviana: nefrite parenchimatosa; tumore splenico; cavità ascessuale nella tonsilla destra.

In questi casi, nei quali la malattia diplococcica s'inizia con la tonsillite, la quale, come dissi, è dolorosissima, come dolorosissima è la malattia toracica, è ovvio pensare che l'atrio dei germi patogeni sia nelle tonsille, donde per le vie linfatiche avvenga la penetrazione nella pleura e nei polmoni.

Quando vi è sclerosi nelle arterie del cuore si comprende il danno che ne viene al miocardio. A questo proposito io ricordo di aver descritto due casi di trombosi acuta nella coronaria sinistra sclerotica nel decorso della polmonite, in uno seguita da infarto anemico nella parete del ventricolo sinistro, néll'altro da cardioressi (1).

Nei vizi valvolari del cuore da progressa endocardite o da arteriosclerosi è stata trovata in due casi la endocardite pneumonica nelle valvole già alterate.

In quei casi nei quali l'*induramento postpneumonico* si è svolto nei polmoni con preesistente *induramento cardiaco ocraceo*, il lobo indurito prende una tinta più ocracea, la quale è più intensa nelle vegetazioni connettivali endoalveolari. L'esame microscopico dimostra nel tessuto connettivo neoformato molte cellule cardiache ricchissime di granulazioni emosideriniche, le quali cellule si trovano abbondanti anche negli alveoli liberi dalla neoformazione.

Ricordo il seguente caso: Un uomo di 48 anni, sofferente d'insufficienza delle valvole aortiche, venne all'ospedale affetto da polmonite destra, la quale ebbe l'esito in induramento. Quindi insorsero sintomi di scompenso i quali aumentarono sempre più fino alla morte. All'autopsia si trovò un cuore bovino (grammi 1005) con sclerosi dell'aorta ascendente ed insufficienze delle valvole. Il cuore sinistro, che formava la maggior parte di tutto il cuore, e protrudeva nel destro, aveva le trabecole prominenti, e un enorme muscolo papillare anteriore, il quale s'inseriva direttamente nel velo mitrale anteriore. Nei polmoni, oltre l'induramento ocraceo, si trovò una polmonite indurativa del lobo inferiore sinistro. Nella sezione del lobo indurato era più intensa la colorazione ocracea, e spiccavano per questa colorazione le neoformazioni connettivali, nelle quali, all'esame microscopico, si trovarono numerose cellule emosideriniche. In questo caso la neoformazione connettivale era prevalente nei bronchioli e da questi le gettate connettivali si diffondevano diramandosi negli infundiboli e negli alveoli.

La causa del numero maggiore delle cellule emosideriniche nelle neoformazioni connettivali è stata la più facile uscita dei globuli rossi dai vasellini neoformati dalle pareti sottilissime, nei quali doveva essere maggiore l'effetto del rallentamento del circolo e della maggiore pressione del sangue.

Le alterazioni di natura malarica, le quali non raramente si sono riscontrate nell'induramento postpneumonico sono di vario grado secondo la gravezza della infezione pregressa e il tempo dal quale si è estinta. Così si hanno il vario grado della melanosi nei tumori splenici, nel midollo delle ossa e nel fegato, e la varia disposizione del pigmento nero, visibile macroscopicamente nel fegato; cioè la melanosi diffusa o la melanosi perilobulare, dalla quale ultima si può indurre che la infezione malarica è estinta.

Di questo argomento, cioè della infezione malarica e della polmonite, ci siamo occupati altrove io e Bignami (2).

---

(1) Rivista critica di Clinica medica. Anno V, n. 17.
(2) *La infezione malarica* Vallardi. Milano, 1903.

***

Da tutto ciò che si è brevemente esposto intorno all'induramento postpneumonico si possono fare le seguenti conclusioni:

La polmonite produttiva con neoformazione di tessuto connettivo entro gli alveoli, gl'infundiboli e i broncheoli, quale esito della polmonite fibrinosa lobare acuta, non è così rara, come si ritiene generalmente.

La neoformazione connettivale entro le cavità polmonari si può distinguere, *a potiori*, in poliposa ed obliterante. Negli stati avanzati ha luogo una sclerosi diffusa del tessuto polmonare.

La bronchiectasia, di regola, non si trova nella polmonite produttiva di origine pneumonica; mentre è frequente nell'esito in induramento della broncopolmonite, specialmente quale complicazione del morbillo e della tosse convulsiva.

La genesi dell'indurimento postpneumonico deve essere ricercata nelle ragioni della deficienza delle attività, che provocano l'autolisi dell'essudato.

L'induramento postpneumonico può risolvere lentamente.

L'induramento postpneumonico lobare può persistere senza gravi danni per l'organismo, specialmente perchè per esso, non ha luogo la formazione di bronchiectasie.

Si può avere nell'induramento postpneumonico l'esito letale, preceduto da un marasma progressivo, senza alcuna complicazione.

Le complicazioni dell'induramento postpneumonico sono molte, come quelle della polmonite acuta; fra queste la endocardite ulcerosa e la meningite embolica talora a decorso rapidissimo, onde, quando ambedue si complicano all'induramento, la triade postpneumonica.

II.

Istituto di Patologia medica dimostrativa e di Clinica medica propedeutica di Torino

Per la diagnosi di tubercolosi miliare acuta

per il prof. A. CECONI, direttore.

1° Le difficoltà che si possono incontrare nell'accertamento della tubercolosi miliare acuta non sono poche nè di lieve momento e gli errori diagnostici in proposito sono pur sempre possibili, anche per osservatori i più diligenti ed avveduti. La batteriologia ed i metodi che di questa sono filiazione diretta non hanno diminuite le probabilità di errore, nè su di essa oggigiorno si fa più a fidanza, come alcuni anni or sono, per chiarire i casi dubbiosi ed oscuri.

I pareri circa la esistenza di una setticemia tubercolare sono piuttosto discordi, tuttavia, data la patogenesi della malattia, generalmente riconosciuta

come legata al riversarsi nel circolo sanguigno del contenuto di un tubercolo e di un nodo tubercolare caseoso, è ovvio che si debba ammettere. La dimostrazione diretta dei bacilli nel sangue circolante in ogni modo è straordinariamente difficile, tanto che Lustig (1) in 30-40 preparati non riuscì a scovarne che qualche raro esemplare e Rytimeyer (2) in 20 preparati nessuno. Ed ecco che un mezzo che la presunzione doveva far credere sicuro per la diagnosi, oltre che rapido e facile, viene completamente a mancare. Della ricerca dei bacilli nell'escreato è inutile far parola, essendo troppo noto come essi vi manchino quasi costantemente, e come spesso manchi anche ogni traccia d'escreato durante tutto il decorso della malattia.

La ragione della grande scarsità dei bacilli tubercolari nel sangue degli ammalati di granulia acuta od acutissima, è stata ricercata nel potere battericida del sangue, con ciò si è voluto anche spiegare il fatto che nel sangue del cadavere i bacilli si trovano relativamente più numerosi, presumendo che detto potere con la morte si attenui o vada perduto.

A parte il potere battericida del siero e l'importanza che gli si può attribuire in proposito, è certo che il bacillo della tubercolosi non ha tendenza alcuna a soggiornare nel sangue, per lo meno nel sangue circolante e tanto meno a moltiplicarvisi; esso, una volta penetrato nelle vie sanguigne è da queste prontamente depositato nei tessuti dove origina dei tubercoli.

La disseminazione più o meno abbondante, estesa, rapida e continua di tubercoli miliari, che ha tanta influenza nel decorso dei sintomi, nelle modalità di taluno di essi, specialmente della febbre, e nella durata della malattia, non è da mettersi in rapporto con una più o meno rigogliosa multiplicazione dei germi in circolo, come da taluno si è pensato, pur ammettendo, come ha fatto Will (3) le condizioni messe in luce da Wissokowitsch (4) per altri microrganismi patogeni, ma dipende anzitutto dall'estensione e dall'attività del focolaio caseoso, come pensa Cornet (5) e dalla continuità o meno con cui il suo contenuto si riversa nel sangue. Quest'ultimo momento, data la tendenza dei bacilli ad emigrare prontamente dal sangue e a rifugiarsi nei tessuti, ci dice anche come il momento in cui si esegue la ricerca possa avere la massima importanza per il risultato della medesima, potendo il sangue per periodi relativamente anche lunghi restare completamente esente da germi. In ciò forse anche la ragione dei risultati quasi costantemente negativi riferiti da più autori, per quanto eseguiti su di un numero grande di preparati, utiliz-

(1) LUSTIG. Wien. Med. Woch., n. 48, 1884.
(2) Ctbl. f. klin. Med., Bd. VI, n. 21, 1885.
(3) WILL. In. Diss. Kiel. 1889.
(4) WISSOKOWITSCH. Zeits. f. Hyg., Bd. 1, 1886.
(5) CORNET. *Die allg. Miliartubercolose,* nel trattato di NOTHNAGEL.

zando anche la « inoscopia » proposta da Jousset (1), la quale invero non sembra abbia corrisposto interamente alle promesse con cui era stata proposta e alla fiducia con cui era stata accolta. Uguale giudizio merita un altro metodo per la diagnosi della tubercolosi in genere, ma che avrebbe dovuto fornirci dei dati preziosi specialmente nelle forme latenti od occulte e nelle miliari acute di dubbia diagnosi, quello della *sierodiagnosi* di Arloing e Courmont (2). Pare diffatti che la reazione agglutinante del siero di sangue di tubercolosi non sia guari specifica per il solo bacillo di Koch e pare anche, ciò che molto importa al caso nostro, che sia tutt'altro che costante e tanto più soglia mancare quanto più si tratta di forme acute o galoppanti.

Occorre appena accennare alla prova della tubercolina e all'iniezione in animali di sangue (o del coagulo, secondo Jousset) dei sospetti di t. miliare acuta per comprendere come anche tali metodi siano poco o punto praticabili nel caso nostro. Gli ammalati di t. miliare acuta sono sempre più o meno febbricitanti, spesso intensamente febbricitanti, perciò la prova della tubercolina può contribuire ben poco a chiarire i dubbi eventuali, e l'iniezione di sangue negli animali (cavia), che è il metodo certamente più sicuro per la dimostrazione della bacillemia tubercolare, fornisce dei responsi troppo tardivi perchè ad essa si possa ricorrere con utilità per la diagnosi.

***

2° Le incertezze e le difficoltà della diagnosi batteriologica diretta fanno sì che bene spesso nei casi dubbi, si cerchi di arrivare allo scopo per esclusione, tuttavia profittando sempre dei metodi di laboratorio. Se non che anche qui le cose non sono sempre facili e liscie. La dimostrazione nei preparati di questo o quel germe solito a dare origine a setticemie passibili di una sintomatologia facile a scambiarsi con quella della tub. miliare acuta generalizzata, non riesce sempre o non è sempre attendibile. Conviene di ricorrere al metodo delle culture ed anche questo, o perchè risulta negativo o per varie ragioni dubbioso e domanda quindi di essere ripetuto, lascia spesso le incertezze allo stato di prima. Le cose non si presentano diverse ne manco per il tifo addominale, la infezione che più di spesso è scambiata con la tub. miliare acuta generalizzata, la diagnosi batteriologica diretta sia dal sangue che dalle feci non riuscendo sempre, nè in tutti i periodi della malattia e quella dalle feci potendo essere, anche se positiva, fonte di errore, come dimostrano i casi di Jurgens (3) e di Krehl (4), decorsi col quadro tipico di un tifo addominale,

(1) JOUSSET. Semaine méd., 1904, pag. 289.
(2) ARLOING et COURMONT. Presse méd., 1900, pag. 149, 2° sem.
(3) JURGENS. Zeits. f. klin. Med., Bd. 52, 1-2 Hf.
(4) KREHL. Strasburger Med. Zeits., 1906, H. 6.

con abbondanti bacilli di Eberht nelle feci, e che all'autopsia dimostrarono una tubercolosi miliare acuta, senza lesione alcuna da parte dell'intestino. La ricerca positiva del bacillo del tifo nelle feci non assicura perciò sempre il diagnostico, essendo, come le osservazioni più recenti hanno dimostrato, non tanto rari i soggetti che ospitano questo germe nell'intestino senza sintomi locali o generali di sorta (*Bacillenträger*).

Resta la sierodiagnosi di Widal-Gruber, ma i casi non mancano, anche nei riguardi del diagnostico differenziale con la tubercolosi acuta generalizzata, che insegnano a considerare questo mezzo diagnostico con una qualche riserva. Molto istruttivo in proposito è il caso seguente:

Donna di 45 anni, è accolta in clinica dopo dieci giorni di malattia iniziatasi con nausea, anoressia, cefalea, brividi ripetuti, indi febbre che andò aumentando gradatamente (nel primo giorno di degenza in clinica oscillò tra 38.8 e 39.6). L'intestino, dopo essere stato per qualche giorno diarroico, era diventato stitico. L'esame obbiettivo rilevò mediocre depressione del sensorio, lingua patinosa, lievi fatti bronchiali diffusi, polso piccolo, molle, frequente (100-110), tumore di milza ben palpabile, ventre lievemente disteso, ma trattabile, indolente. Ricerche colturali per il bacillo di Ebert dal sangue e dalle feci negativa, *reazione di Ficker* positiva 1 : 100. Questo stato di cose non si modificò grandemente nei 15 giorni in cui la paziente sopravvisse, soltanto si accentuò alquanto; la temperatura aumentò (39-40), presentando sempre il tipo continuo, l'intestino a tratti stitico a tratti diarroico. senza che le feci presentassero nulla di caratteristico, il polso sempre piccolo e molle, aumentò ancora di frequenza (120-144), il sensorio alquanto depresso durante il giorno e agitato nella notte, cefalea, sudurazioni fugaci nella notte. Negli ultimi giorni l'ammalata accusò dispnea che in seguito andò accentuandosi (respiri 46-50), nel mentre si rese palese una evidente tinta cianotica del volto. La tosse si fece insistente con esacerbazioni parossistiche, sempre con escreato scarsissimo, tenace, essendo i fatti fisici sul polmone sempre poco pronunciati (scarsi rantoli a piccole e medie bolle, scarsi sibili, qualche ronco). Urine scarse, di alto peso specifico, leggermente albuminose. Leucopenia. Reazione di Fiker ripetuta, positiva 1 : 150.

All'*autopsia*: tubercolosi miliare diffusa a tutti due i polmoni, l'apice del destro lievemente raggrinzito per un vecchio focolaio tubercolare cicatrizzato. Sulla milza, sul fegato e sui reni rari tubercoli miliari. Intestino normale.

Il commento epicritico al caso ora ricordato è semplice e facile. La diagnosi è stata affidata completamente alla prova siero diagnostica e questa fu causa di errore.

L'insieme e l'andamento dei sintomi non fu certamente tale da escludere dei dubbi. Questi dovevano riflettersi, e furono anche in questa maniera indirizzati, non già a quanto mancava al quadro clinico per renderlo consono con quello del tifo addominale, sapendo, come ognuno sa che abbia pratica del tifo addominale nei grandi centri, come questo soglia ben di frequente deviare in varia guisa dal tipo classico contemplato dai trattati, ma a quanto vi era in più e poteva guidare ad una interpretazione diversa. Alludo alla dispnea e alla cianosi, punto giustificata dal risultato dell'esame fisico del pol-

mone e alla grande frequenza del polso, affatto insolita al tifo addominale. La sierodiagnosi due volte positiva fece pendere la bilancia per quest'ultimo e fu causa dell'errore di diagnosi che altrimenti forse sarebbe stato evitato, troppo noto essendo il valore dei segni ultimamente ricordati in favore della diagnosi di tubercolosi miliare acuta del polmone. Non è qui il posto di indagare il perchè una reazione che ha fama tanto conclamata di specificità possa essere stata causa di errore. Esclusa nella maniera più assoluta qualsiasi negligenza di tecnica, nè risultando dall'anamnesi della paziente una pregressa infezione tifosa, si può pensare che le proporzioni di diluizione in cui la reazione è stata fatta, per quanto corrispondenti a quelle generalmente adottate, non sieno le più indicate per assicurare la diagnosi. Certamente non possiamo affermare che la reazione fatta in altre proporzioni avrebbe portato nel caso nostro a risultati differenti, però non è illogico presumerlo.

Difatti in due altri casi, mandati alla clinica con diagnosi di tifo potemmo constatare la sierodiagnosi (Widal) schiettamente positiva alle proporzioni 1 : 100, mentre non lo era più nelle proporzioni 1 : 150, e tutti due si svolsero in seguito ed esitarono in maniera da escludere assolutamente l'infezione tifosa. E' bensì vero che in nessuno dei due si trattò di una tubercolosi miliare acuta, ma anche in quest'ultima Jurgens (1) trovò in un caso la sierodiagnosi (Widal) positiva fino all'1 : 1500, la qualcosa toglie valore alla supposizione più sopra accennata, circa l'opportunità di condurre la reazione siero diagnostica in proporzioni più elevate delle solite onde renderla sicura, ma nel tempo stesso contribuisce anch'essa alla sfiducia nei metodi di laboratorio in genere escogitati per la diagnosi diretta di questa gravissima forma d'infezione e per quella differenziale col tifo addominale.

***

3° Saranno dunque i sintomi clinici quelli che meglio gioveranno allo scopo?

Parecchi casi che ho avuto occasione di osservare mi hanno convinto che veramente taluni sintomi per la loro presenza e per il loro comportamento possano essere di utile guida fra mezzo alle difficoltà diagnostiche dei casi dubbiosi ed oscuri. Ne ricorderò soltanto tre (di questi uno è già stato esposto più sopra) come quelli che sono particolarmente interessanti perchè, pur presentando tali segni diagnostici differenziali, erano tuttavia complicati e, diciamo pure, oscurati da altri fatti che ne impedirono la esatta valutazione permettendo di porre soltanto una diagnosi di probabilità.

Ma quali sono i sintomi in questione? Il caso dianzi citato li mette chiaramente in evidenza. La *dispnea*, meglio la *polipnea*, eventualmente com-

(1) Jurgens. Deuts. M. Woch, n. 1-2, 1907.

plicata con parossismi di tosse, affatto ingiustificata dalla entità delle lesioni broncopolmonali, rilevabili con l'esame fisico, la cianosi ingiustificata per la stessa ragione, a meno che non manchino degli indizi per cui si debba sospettare del cuore, infine la grande frequenza del polso, in nessuna relazione con l'altezza della temperatura, sono segni differenziali di importanza riconosciuta per la diagnosi di tubercoli miliare acuta e contro quella di tifo addominale. Tali segni erano bene evidenti nel caso dianzi citato, furono presi in seria considerazione e avrebbero condotto indubbiamente alla diagnosi esatta, non ostante i tanti fatti che deponevano per il tifo addominale, l'inizio dei sintomi e fenomeni dell'apparato digerente, il tipo e il decorso della febbre, il tumore di milza e la leucopenia, ove il risultato della sierodiagnosi non fosse venuto a suggellare tutto ciò con la suggestione della sua indiscussa importanza.

A vero dire gli autori per il diagnostico differenziale tra tubercolosi miliare e tifo addominale insistono specialmente e quasi esclusivamente sul comportamento del respiro, sulla palipnea, talora aggravantesi in maniera eccezionale in veri attacchi di asma, la quale mancherebbe nel tifo, pur essendo gravi le manifestazioni bronchiali. La mia osservazione mi fa credere che tale segno abbia importanza soltanto, e forse non sempre nè manco in questo caso, se associato alla cianosi; inoltre penso che esso sia, come la tosse, pur essa aggravantesi a momenti in veri attacchi parossistici, nella tubercolosi miliare un segno assolutamente locale, dovuto ad irritazione da parte dei tubercoli miliari neoformati sulle terminazioni del vago nel polmone, e che possa perciò anche mancare, quando la localizzazione polmonale manca o è di poco conto. In allora è un altro sintomo che assume dignità differenziale più assoluta, perchè sintomo generale e perciò più costante, il comportamento del polso, la grande frequenza, la piccolezza e la mollezza del medesimo, eventualmente anche la mancanza del dicrotismo, per quanto quest'ultima particolarità rivesta minore importanza.

Com'è noto, ciò che ha importanza assoluta nel far sì che la disseminazione tubercolare sia massima o relativamente di poco conto nel polmone, o possa anche mancare per essere cospicua e più o meno diffusa in altri organi è il punto del circolo in cui il focolaio caseoso si è aperto la strada, se esso si riferisce ad un vaso che invia il sangue al cuore destro o al sinistro. Nel primo caso dal ventricolo destro i bacilli saranno riversati anzitutto e sopratutto nel polmone dove la disseminazione sarà massima, potendo anche restare localizzata al solo polmone, di solito tuttavia estendendosi, per il passaggio di una certa quantità di bacilli traversa il sistema capillare nel ventricolo sinistro, anche ad altri organi, al fegato, milza, reni, cervello, sierose, ecc.

Nel secondo caso i bacilli sono sospinti in maggior quantità nel grande circolo e si depositano negli organi da questo serviti, in piccole quantità

tuttavia anche nel polmone, arrivandovi specialmente per la via dei vasi nutritizi del medesimo.

Se è una piccola arteriola che è perforata la disseminazione si verifica in prima linea nell'organo cui essa si distribuisce, potendo restare anche relativamente a lungo quivi localizzata. Spesso però anche organi limitrofi, specialmente se si tratta di una sierosa, ne sono più o meno estesamente colpiti, nel qual caso la diffusione sembra tuttavia avvenire per le vie linfatiche piuttosto che per quelle del sangue, essendo le sierose notoriamente povere di vasi sanguigni.

Un caso singolare di tubercolosi miliare in cui la frequenza del polso era forse l'unico segno che poteva far sospettare l'infezione è il seguente:

Uomo di 35 anni, già tipografo, che andò soggetto per parecchi anni di seguito a violenti attacchi di colica saturnina, è accolto in Clinica propedeutica nel gennaio con la diagnosi di *nefrite.* Oltre che saturnino il paziente era anche alcoolista, negli ultimi tempi soggetto di spesso a vomito mattutino. Per più giorni prima di entrare in Clinica accusò cefalea gravativa, nausea, anoressia, vomito anche dopo il pasto e brividi di freddo durante la notte.

L'esame obbiettivo non rileva alcunchè di speciale. Una grande sonnolenza, grande pallore del volto, durezza del polso (pressione con la fascia di Sahli 190), modico aumento dell'area di ottusità cardiaca, accentuazione del secondo suono aortico. Urine cc. 1600, giallo-chiare, D. 1014. Alb. 2 $^{0}/_{00}$. Nel sedimento cilindri granulosi e ialini. Temperatura massima 37.7. Nei primi giorni di degenza tale stato di cose permane inalterato, poi la sonnolenza si fa più spiccata, si accentua anche la cefalea a localizzazione frontale, si manifesta la tendenza al vomito; la temperatura arriva a 38.3. Polso sempre tra 108-120. Due giorni prima della morte il ventre si fa avallato, nel mentre gli arti inferiori dimostrano una tendenza alla rigidità in flessione, Puntura lombale. Liquido c. s. limpido, numerosi linfociti nel sedimento $\Delta = -0.66$.

L'ammalato muore dopo 10 giorni di degenza, senza aver mai presentato sintomi o segni fisici da parte del polmone, nè convulsioni, nè segni di alterata funzione in genere nel campo dei nervi cranici. Polso tra 114-120. Temperatura massima 38.

Autopsia: Tub. miliare acuta. Eruzione abbondante e recente sulle meningi della base, scarsa nel polmone, diffusa nel rene e nella vescica, sulla superficie del fegato e della milza. Rene notevolmente ridotto, granuloso.

Questo caso è molto singolare non solo per l'associazione di due entità morbose tanto differenti, la nefrite saturnina e la tubercolosi miliare, ma ancora per il decorso di quest'ultima che difficilmente poteva essere sospettata essendo stati i sintomi relativi messi nel conto dell'uremia che l'anamnesi e le condizioni del rene e dell'apparecchio circolatorio rendevano più che probabile. Il lieve innalzamento della temperatura non si opponeva a un tale diagnostico essendo noto che l'uremia può decorrere talvolta accompagnato da febbre. La localizzazione meningitica in verità fu sospettata, nè poteva essere altrimenti dato il valore dei sintomi che negli ultimi giorni s'imposero ad accusarla. Fu perciò praticata la puntura di Quinke, il cui risultato, specialmente per i dati crioscopici fu tale da consigliarci ad insistere nella dia-

gnosi di uremia. Invero nelle mie numerosissime ricerche sulla concentrazione molecolare dei vari liquidi organici non mi sono mai incontrato in un caso di nefrite interstiziale con uremia in cui il Δ del sangue e del liquido cefalo rachideo non fosse aumentato, come d'altra parte non ho mai osservato un caso di meningite in cui non fosse diminuito, spesso anche notevolmente, il punto crioscopico del liquido cefalorachideo. In alcuni casi di diagnosi dubbia, tale ricerca fu anzi decisiva per la diagnosi, sempre poi riconosciuta esatta al tavolo anatomico. Ciò premesso è naturale che nei dati della ricerca crioscopica non si dovesse vedere che la conferma della diagnosi quale scaturiva naturale dall'anamnesi e dal reperto dell'urina, ed era giustificata dai sintomi clinici. Il caso in questione è perciò molto istruttivo; esso dimostra che la condizione del rene domina realmente il comportamento della pressione osmotica dei vari umori circolanti dell'organismo in maniera assoluta, così da avere il sopravvento e da rendere nulla l'azione di altre cause che tenderebbero ad un fine opposto a quello cui tende la nefrite, ad una diminuzione cioè della concentrazione molecolare. Nella valutazione dunque dei dati crioscopici nei riguardi del liquido cefalorachideo per la diagnosi di meningite va tenuto conto delle condizioni del rene.

Ma in un altro senso, che per il momento ci interessa più da vicino, il caso è istruttivo. Si tratta, come nel caso precedente, di una tubercolosi miliare che per la singolarità e la complicazione del quadro morboso non potè essere riconosciuta in vita. La disseminazione miliare è qui tuttavia altrimenti distribuita che nel caso precedente. Qui il polmone è assai poco colpito, corrispondentemene fecero difetto i sintomi a carico di quest'organo, non ci fu tosse, non dispnea a tipo più o meno polipnoico, non ci fu cianosi. Prova questa che in realtà sono questi sintomi di genesi locale, non generale, dovuti, come alcuni autori asseriscono, alla presenza nel circolo dei germi specifici della malattia. Qui però, come nel caso precedente, notiamo la grande frequenza del polso (104-120), in contrasto maggiore ancora con la temperatura che assai di rado raggiunse i 38 ed eccezionalmente li superò (38.3). Notiamo ancora, in quantochè accresce valore al segno su cui è mio scopo di richiamare l'attenzione, che la frequenza del polso in questo soggetto è notevolmente elevata non ostante la grande tensione arteriosa (190 mm. di Hg.), essendo noto che frequenza e la tensione del polso sono due valori pressocchè costantemente in opposizione, in aumento l'una quando l'altra è in diminuzione e viceversa.

4° Un altro caso altrettanto singolare per l'insieme e la successione dei sintomi ed ugualmente istruttivo nel senso che ci interessa, è il seguente:

Ragazza di 19 anni, è accolta in Clinica propedeutica con la diagnosi di tifo addominale. Nei precedenti di notevole un'adenite cervicale operata alla

età di 8 anni. La malattia durava da 9 giorni e decorse per altri 15 nella Clinica con tutti i segni di una grave infezione tifosa, febbre elevata (39-40), delirio frequente, diarrea profusa, enteroraggie ripetute, grave bronchite. Non ostante la grave bronchite poca tosse, poco escreato, non dispnea, nè cianosi. Polso da 130-150, piccolo, molle, dicroto. Widal positiva 1 : 1000: Culture del bacillo di Eberbt ripetute più volte dal sangue e dalle feci, sempre positive.

Dopo questo periodo cominciarono i sintomi a migliorare; in 12 giorni (37 di malattia) il ventre si era fatto normale, la bronchite scomparsa, il sensorio tornato vigile, la milza non più palpabile, la temperatura tra 37 e 38, il polso sempre tra 130 e 150. Così continuò la paziente per altri 15 giorni, senza sintomi da parte del respiro (frequenza 28-32), nè da parte degli organi digerenti, essendo il ventre trattabile e indolente, le feci formate e il sensorio sempre normale.

Improvvisamente si aggravò ancora, la temperatura raggiunse i 39-39.5, (polso sempre tra 130-150) intervenne ancora il delirio e dopo due giorni la morte.

All'autopsia: Tubercolosi miliare acuta disseminata sul peritoneo, sul periopate, scarsamente sulla pleura viscerale. Tubercolosi caseosa dei gangli peribronchiali, mesenterici, dell'utero (vergine) e degli annessi. Nell'intestino (ileo) ulceri tifose numerose di cicatrizzazione recente o in via di cicatrizzazione.

Il commento epicritico a questo caso è molto facile. Si tratta di una cronica tubercolosi diffusasi lungo le vie linfatiche dai gangli bronchiali alle ghiandole mesenteriche, quindi all'utero e agli annessi. Il processo di data non precisabile, ma certo non recente, è rimasto latente finchè l'infezione tifosa è sopraggiunta a ravvivarlo e a favorirne la diffusione miliare. Si tratta dunque di un fatto piuttosto banale della patologia dell'infezione tubercolare. Non così semplice e facile correva invece l'interpretazione clinica. Che l'infezione tifosa ad un dato momento fosse estinta non si poteva dubitare. Le condizioni dell'addome ritornate normali, il sensorio libero, la milza ridotta di volume, non potevano lasciarci dubitosi in proposito. Il permanere di tali condizioni, la temperatura costante tra 37 e 38 ci costrinsero in seguito ad abbandonare il pensiero di un ritorno aggressivo dell'infezione superata per farci adottare quella di una setticemia. Com'è noto, le ricadute di tifo addominale non sono infrequenti e meno forse che in altre città da noi, a volte intercalate di qualche giorno di apiressia, a volte anche senza questo intervallo, così che soltanto con l'analisi della curva termica si riesce nei 60-90 giorni di malattia a identificare la evoluzione di 2-3 tifi completi. E' noto anche, almeno in Torino, come tali forme, tolta la durata, non sieno più gravi nè più compromettenti per l'esistenza delle altre a decorso comune.

In casi relativamente rari tuttavia, il riaccendersi della temperatura e il rinnovarsi degli altri sintomi, esclusi i locali dell'intestino, non hanno rapporto alcuno con l'infezione superata, ma sono dovuti ad una setticemia aggiunta che continua per proprio conto la malattia. Secondo Fornaca (1), che da noi

---

(1) FORNACA. *Ricadute pseudotifiche.* Nel volume di scritti medici in onore del professore Bozzolo.

studiò in special modo queste ricadute pseudotifiche, è lo stafilococco che è principalmente in giuoco.

Nel caso nostro le culture dal sangue tentate parecchie volte in questo periodo della malattia furono positive soltanto per il bacillo di Eberth che isolammo sempre in coltura pura. Tale risultato non ha nulla di sorprendente, dopochè il Gennari (1) nella mia Clinica dimostrò che col metodo di coltura recentemente proposto dal Conradi si riesce in un quarto circa dei casi a rintracciare il bacillo di Eberth nel sangue anche in piena convalescenza, a 8-12 giorni di distanza dalla caduta completa della temperatura. Esistono dunque dei soggetti « portatori di bacilli tifici » (*Bacillenträger*) non soltanto nell'intestino, ma anche nel sangue, tanto nell'un caso come nell'altro senza sintomi di sorta, nel primo caso tuttavia anche indipendentemente da una pregressa infezione tifosa, nel secondo invece sempre alla dipendenza di questa e per un tempo non ancora precisato dalla medesima, ma con tutta probabilità limitato a 1-2 settimane. I primi evidentemente possono essere pericolosi per gli altri, in quanto i germi abbandonati con le deiezioni possono essere causa di diffusione della malattia, i secondi possono invece esser pericolosi per sè stessi, in quantochè in nessun'altra maniera si può ora meglio spiegare, dopo la constatazione di una bacillemia ebertiana postifosa, le localizzazioni purulente più o meno tardive che si osservano in soggetti che hanno superato un tifo e sono dovute al bacillo di Eberth. Ad una di queste tali pensammo anche nel caso nostro, ma per quanto se ne indagasse con diligenza la sede, rivolgendo l'attenzione specialmente al piccolo bacino dove sogliono rimanere più facilmente nascoste, non riuscimmo ad un risultato positivo.

Tuttavia, traverso tutte le dubbiezze diagnostiche, un sintomo in ogni momento richiamò l'attenzione nostra, ammaestrata da altri casi in cui la sua importanza si era affermata, e tale sintomo per quanto costituisse un filo conduttore assai tenue, ci permise di arrivare alla diagnosi per quanto, in causa dell'assenza completa di segni subbiettivi od obbiettivi di localizzazione, solo in via di probabilità. Tale sintomo era rappresentato dalla straordinaria frequenza del polso (130-150) che si mantenne sempre tale non soltanto durante la temperatura elevata del tifo, ma ancora dopo, quando questo superato, la febbre non sorpassò mai i 38.3. La tubercolosi sospettata sulla guida di questo sintomo fu constatata alla necroscopia.

Dirò di più che la frequenza eccezionale del polso più di una volta ci fece anche dubitare nel primo periodo della malattia della esistenza del tifo e il dubbio fu eliminato, più che per i sintomi imponenti da parte dell'intestino che si possono verificare anche nel decorso della tubercolosi miliare (vedi caso di Krehl citato), più che per la sierodiagnosi positiva e per la

(1) Gennari. Gazzetta degli ospedali, n. 27, 1907.

presenza del bacillo di Eberth nelle feci, per la presenza di quest' ultimo nel sangue constatata in tre successive ricerche. L'autopsia ci dà ragione anche di questo fatto inquantochè svelò l' esistenza di una tubercolosi acuta sviluppatasi in seguito ad una cronica. Quest'ultima evidentemente non aveva mancato di contribuire alla sintomatologia aggravandola e impartendole una fisonomia tutt' affatto propria, insolita nel tifo addominale, nei riguardi del comportamento del polso.

Devo notare anche che l'ammalata non accusò mai nel secondo periodo della malattia dispnea, per quanto il respiro fosse alquanto frequente (28-32), nel mentre all' autopsia non si trovarono lesioni polmonali degne di nota. Un'altra prova dunque che tale sintomo si deve considerare soltanto come locale, utilizzabile per la diagnosi di tubercolosi miliare acuta, soltanto nella *forma polmonale* della medesima.

Devo aggiungere da ultimo che la nostra malata non presentò cianosi che negli ultimi tre giorni, prova questa che anche tale sintomo si può disgiungere dalla lesione polmonale quando esiste, alla quale può essere ma non è necessariamente legato. In ogni modo nei casi in cui tale lesione non esiste la cianosi non si può altrimenti interpretare che come un segno di incipiente insufficienza del cuore, il quale sotto l'azione della temperatura e più ancora della tossiemia finisce col trovarsi indebolito, col dilatarsi e dare luogo a una stasi nel sistema venoso e quindi anche a cianosi.

***

5° Dunque dei vari segni che possono isolatamente tradire la tubercolosi miliare acuta, quando in essa mancano i sintomi patognomonici e l'insieme del quadro morboso tende a sviare il diagnostico verso altre entità nosologiche, la frequenza del polso è il più costante e relativamente più sicuro. Tale segno invero noi troviamo anche nella tubercolosi polmonale cronica, anche come sintomo precoce della medesima, quando è ancora muta del tutto la sintomatologia polmonale e la febbre non è ancora comparsa o presenta soltanto quelle fugaci e lievi accensioni dopo le fatiche anche di poco conto sulle quali tanto affidamento fa il medico per la diagnosi precoce della tubercolosi polmonale. La maggiore concitazione del polso, in unione alla diminuita pressione arteriosa, in questo stadio della malattia è un fatto registrato da tutti gli osservatori, ora permanente, ora invece palese soltanto in date condizioni, dopo una piccola passeggiata, dopo il pasto, dopo emozioni, dopo fatiche anche lievi. Se vi ha movimento febbrile la frequenza del polso è sempre notevolmente sproporzionata all'aumento della temperatura. Così essendo i fatti, è naturale che la interpretazione patogenetica dell' aumentata frequenza del polso nella tubercolosi miliare acuta generalizzata non debba essere diversa da quella della forma cronica polmonale. Senonchè le opinioni in proposito non

sono concordi fra gli autori, la qual cosa può far supporre che le cause della tachicardia tubercolare possano essere anche varie, agenti isolatamente o di conserva.

L'opinione ammessa dai più è che si tratti di una compressione unilaterale o bilaterale del vago da parte dei pacchetti ghiandolari trachiali e bronchiali tumefatti o caseosi. Tali ghiandole invero si trovano spesso, per non dire costantemente, alterate nel senso ora detto all'autopsia dei tuberlotici, ed è anche pressochè generale l'opinione che tali alterazioni possano essere più o meno precoci nel decorso della malattia, così da essere considerate, almeno per una determinata serie di casi, come il punto di partenza della ulteriore diffusione della malattia, la qual cosa spiegherebbe anche come la tachicardia si manifesti anche negli stadi precoci della medesima, quando una tale diffusione non è ancora clinicamente palese. Il fatto che processi di mediastinite, di pleurite e di pericardite o il cancro del mediastino o altri processi oltre che tubercolari delle stesse ghiandole che stanno all'inguine del polmone (leucemia, pseudoleucemia, adenite difterica, ecc.), in alcuni casi sono stati riconosciuti come causa di una esistente tachicardia, ha contribuito non poco a dare valore all'opinione ora esposta. Tale opinione, valida certamente per singoli casi, non mi sembra tuttavia atta ad una interpretazione generale del fenomeno. Bisogna pensare che la compressione sul vago per indurre la tachicardia deve essere così completa da equivalere alla resezione del medesimo, tale dunque da interrompere completamente le vie di inibizione sulla funzione del cuore. Ora, che l'azione meccanica delle ghiandole tracheali e bronchiali tumefatte e caseose possa arrivare a tanto, mi sembra si debba ammettere soltanto per un numero molto limitato di casi.

Nel grandissimo numero dei casi dobbiamo anzi ammettere che essa sia nulla, da poichè logicamente essa non potrebbe essere che irritante sul tronco nervoso, nel qual caso anzichè un acceleramento si dovrebbe avere un rallentamento dei moti del cuore, ciò che in verità non si osserva mai. Questo sulla guida dei dati dell'esperimento, mai smentiti ancora e che sono legge così per la fisiologia come per la patologia. E' stato detto, che pur essendo l'azione delle ghiandole tumefatte sul tronco del vago piuttosto di irritazione che di paralisi i fenomeni che ne conseguono sono non di irritazione, ma di paralisi, per il fatto che la compressione non interviene brusca, ma va stabilendosi a poco a poco, sempre più aumentando, ma l'interpretazione è più artifiziosa che convincente. Nel secondo dei casi da me ricordati non esisteva adenopatia tracheobronchiale e la frequenza del polso era pur cospicua, essendo le elevazioni termiche di poco conto (massimo 38.3).

La teoria meccanica non mi sembra perciò sufficiente ad una interpretazione generale del fenomeno della tachicardia tubercolare. Del pari insufficiente mi sembra l'opinione che addebita il fenomeno ad una neurite del vago. La neurite periferica è relativamente frequente nella tubercolosi cronica

specialmente negli stadi avanzati della malattia; è però sempre rarissima per non dire eccezionale nei primordi, nè so che sia stata descritta nello stadio pretubercolare, nel quale, per quanto sempre in casi assai rari, si possono pur osservare delle manifestazioni anche violente da parte dei nervi periferici [nevralgie (1)].

Non mi sembra perciò che si possa invocare la neurite del vago come la causa della aumentata frequenza del polso per la generalità dei casi di tubercolosi; almeno tale interpretazione manca finora di una sufficiente dimostrazione anatomica.

La frequenza, anzi la costanza di un tale segno nella tubercolosi così acuta come cronica, fa pensare che essa debba essere annoverato fra i sintomi generali della malattia, piuttosto che fra quelli di sede. In allora la sua interpretazione patogenica risulta anche più chiara ed esplicita, potendo il fenomeno essere messo nel conto di quella tossiemia tubercolare che agisce sul sangue, sulla temperatura, sulla nutrizione, che è causa, in una parola, di tutti i sintomi generali della malattia.

L'azione delle tossine tubercolari può esercitarsi in varia maniera, nei riguardi della frequenza dei moti del cuore, o deprimendo il centro del vago nel midollo allungato, così che ne risulta sminuita l'azione inibitrice sul cuore o irritando il centro dei nervi acceleranti che dai gangli simpatici cervicali e dal primo toracico vanno al plesso cardiaco, avendo tuttavia anch'essi il loro centro, come con tutta probabilità si suppone senza tuttavia che ancora se n'abbia la sicura dimostrazione, nel midollo allungato. E forse più probabile ancora si è che si tratti di un'azione da parte delle tossine tubercolari sui centri vasomotori con la conseguenza di una depressione del tono vascolare, di una diminuzione della pressione arteriosa e quindi di un maggiore acceleramento del cuore. Ciò che rende più probabile quest'ultima interpretazione è il fatto che la diminuita pressione arteriosa e l'aumento della frequenza del polso si trovano sempre consociate nella tubercolosi in tutte le forme come in tutti gli stadi della malattia, anche in quello stadio che usiamo chiamare pretubercolare, perchè precede lo svolgersi dei sintomi polmonali, nel quale l'uno e l'altro costituiscono un valido ausilio al diagnostico. L'interpretazione ora cennata circa l'azione della tossina tubercolare sui centri dell'innervazione cardiovascolare non perde valore per quest'ultima osservazione, inquantochè oggigiorno non è più ammesso che le così dette sindromi pretubercolari sieno dovute ad un impoverimento generale o di questa o quella funzione organica per cui il bacillo tubercolare ha più facile presa e attecchisce, ma si pensa piuttosto, e con ragione, che esse sieno la spia dell'infezione di già insediata e di già in evoluzione, dovute precisamente all'azione delle tossine specifiche elaborate in sede muta di sintomi e non ancora apprezzabile con l'esame clinico.

Torino, nel luglio 1907.

---

(1) Ceconi. *Nevralgie pretubercolari.* Clinica Med. Ital., n. 6, 1902.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretto dal prof. P. CASTELLINO

Le piastrine e la loro derivazione dai globuli rossi (osservazioni nell'uomo e nei mammiferi, in condizioni normali e patologiche)

pel dottor G. SPADARO.

(*Continuazione e fine; vedi fasc. 10*).

II. PIASTRINA COSTITUITA E SOSTANZE EQUIVALENTI DEL GLOBULO ROSSO. — In questo studio s'incontrano difficoltà la cui risoluzione in qualche punto è probabile, non certa, in altri punti si fonda più sopra semplici analogie con termini di confronto conosciuti che sopra conoscenze dirette.

1. *Sostanza mediana basofila.* — Ad eccezione del verde di metile, tutti i colori basici di anilina inducono in essa la medesima tinta che nella sostanza nucleare propriamente detta delle cellule in genere, es. dei globuli bianchi. Le eccezioni riguardano sia un grado minore di colorabilità della sostanza mediana sia l'intervento di una modificazione metacromatica o di un'attitudine cromatica opposta in conto della stessa — e rare nell'uomo, sono frequentissime negli altri mammiferi. Insomma, la sostanza mediana possiede radicali basofili che, con molta approssimazione, possiamo ritenere qualitativamente e quantitativamente eguali a quelli contenuti nella sostanza nucleare delle cellule in genere, e questo carattere, nell'uomo, costituisce la norma: però, mentre nell'uomo non mancano deviazioni dalla norma nel senso che i radicali basofili appaiano ridotti di numero e perfino accompagnati o sostituiti da radicali di altra natura (metacromasia, acidofilia: v. appresso), tali deviazioni rappresentano, negli altri mammiferi, un fatto frequentissimo.

Intanto, il radicale basofilo, stando alle analogie, è dato dal gruppo nucleinico.

Il gruppo nucleinico, nei nuclei cellulari, appartiene alla nucleina e al nucleoproteide e forse, in un periodo di vita cellulare, resta isolato come tale (acido nucleinico). Le tante discussioni sostenute in chimica istologica non cessarono di accordarsi sul fatto che la sostanza nucleare propriamente detta sia costituita in massima da cromatina e da pirenina — ripartite, rispettivamente, nel filamento cromatico e nel nucleolo — e il predominio di cromatina o di pirenina nelle cellule dei diversi animali servirebbe non altro che a imprimere, secondo Löwit, una direttiva differente alla moltiplicazione delle cellule: altri elementi (linina, paralinina, antipirenina, lantanina, edematina...) o non fanno parte della sostanza nucleare propriamente detta o ne sono accessorii. Ora, Kossel (16) dimostrò che la cromatina è una combinazione di acido nucleinico con proporzione variabile di proteina, ossia nucleina e nucleoproteide insieme (l'acido nucleinico libero venne ammesso nella

sostanza nucleare da Lilienfeld, nel momento che precede la moltiplicazione cellulare; i suoi risultati, però, sono messi in dubbio da Heine): lo stesso vale per la pirenina. Pertanto, la sostanza nucleare propriamente detta consta in massima di nucleina e nucleoproteide: questi risultati, per analogia, sono estensibili alla sostanza mediana delle piastrine.

Intanto, *dobbiamo ammettere nella sostanza mediana delle piastrine l'intervento di un radicale di altra natura che accompagni il radicale basofilo e in alcuni casi, almeno in apparenza, lo sostituisca: questo nuovo radicale è dato dal gruppo emoglobinico.* Di ciò ho potuto rendermi conto per mezzo di numerose prove cromatiche:

a) quando la sostanza mediana è acidofila (fatto, come abbiamo detto, frequentissimo nei mammiferi inferiori) con la doppia colorazione nota e con la semplice colorazione al bleu di metilene, i suoi caratteri di colorazione risultano intanto assolutamente identici a quelli del mantello emoglobinico: si ottiene, secondo il metodo usato, una tinta rosa-oscura o verde-azzurra. Qualsiasi altra colorazione riesce di conferma. Non si può disconoscere, dunque, l'esistenza nella sostanza mediana di un gruppo emoglobinico che apparentemente sostituisca il radicale basofilo;

b) quando la sostanza mediana, non perdendo la sua basofilia, è divenuta metacromatica, tanto con i due metodi di colorazione di cui sopra quanto con qualsiasi altra colorazione, si rileva che le sue attitudini cromatiche coincidono, in tutto e per tutto, con quelle del mantello emoglobinico che sia ancora divenuto, eventualmente, metacromatico, e ciò lascia presumere, già, l'esistenza in essa del gruppo emoglobinico. Inoltre l'esistenza del gruppo emoglobinico potrà esservi rivelata dal verde di metile. Davanti al verde di metile in soluzione acquosa (1 %) la sostanza mediana delle piastrine o resta incolora o prende una tinta accessoria comune al mantello emoglobinico degli eritrociti, dovuta probabilmente a catene laterali aptofore non basiche contenute nel verde di metile. Sempre che nei mammiferi inferiori predomina la basofilia metacromatica predomina ancora, nei preparati trattati col verde di metile, in rapporto approssimativamente eguale, questa tinta accessoria: vuol dire che il verde di metile, negativo verso il radicale basofilo della sostanza mediana come, lo abbiamo già notato, verso il protoplasma dei linfociti, colora e rivela in essa un radicale di altra natura, dato dal gruppo emoglobinico. Dunque, nella sostanza mediana basofila e metacromatica esiste il gruppo emoglobinico in compagnia del radicale basofilo;

c) la fucsina basica tinge la sostanza mediana (e le altre parti figurate: granuli, zollicine) di tutte le piastrine con modalità, forza e tono di colorazione identici a quelli del mantello emoglobinico degli eritrociti: ciò avviene — impiegando soluzioni di fucsina molto diluite — quando ancora i nuclei cellulari esistenti nel preparato non sono stati sensibilmente impressionati dalla fucsina. Sia per quest'ultima particolarità come per il fatto che il mantello emoglobinico degli eritrociti è essenzialmente acidofilo, bisogna ritenere che, almeno per gli eritrociti, la colorazione di cui sopra ottenutasi in primo tempo sia accessoria e dovuta a catene laterali aptofore non basiche contenute nella fucsina e fornite di grandi affinità per

l'emoglobina. Quanto alle piastrine, si potrebbe pensare che la colorazione da esse acquistata in primo tempo sia propria e dovuta al loro radicale basofilo le cui affinità siano state saturate dalla fucsina basica; ma si dovrebbe allora ammettere da una parte che questo radicale presentasse una basofilia superiore a quella dei nuclei cellulari, dall'altra, che inducesse nella piastrina una tinta *propria* identica a quella indotta nel mantello emoglobinico degli eritrociti dalle catene laterali aptofore non basiche contenute nella fucsina e che è *accessoria*. Ora, di queste due condizioni, la prima è contraddetta dal controllo dei fatti e la seconda è un assurdo. Pertanto, è molto più ovvio ritenere che la colorazione acquistata dalla piastrina in primo tempo sia anch'essa accessoria e dovuta alla presenza nel suo disco mediano (e nelle altre sue parti figurate) del gruppo emoglobinico. Tenuto, poi, conto che la colorazione anzidetta interessa, e nell'uomo e nei mammiferi, tutte le piastrine, è da presumere che *il gruppo emoglobinico, quale che sia il suo atteggiamento chimico che lo rende poco accessibile ai comuni metodi di osservazione, si trovi presente nella sostanza mediana* (e nelle altre parti figurate) *di tutte le piastrine;*

d) il bleu di metilene conferma decisamente questa tesi. Esso in presenza di un corpo riducente si riduce e decolora. Impiegando la doppia colorazione nota, in capo ad alcune ore la tinta indotta, nella sostanza mediana (e nella piastrina in genere) dal bleu di metilene è quasi scomparsa: già dopo mezz'ora dall'allestimento del preparato essa era sensibilmente affievolita. Questo non avviene per le altre sostanze basofili del preparato e la mancanza del confronto non può attribuirsi a differenze di tinta iniziale. Se si è impiegato il solo bleu di metilene, lo scoloramento si manifesta a lunga scadenza, ma è costante: e anche qui le altre sostanze basofili restano come prima.

Questo dice che *il bleu di metilene è ridotto e decolorato da un corpo riducente che esiste nella sostanza mediana della piastrina* (e nella piastrina in genere) *e la cui azione è rinforzata, nella doppia colorazione, dall'eosina, e nessun corpo riducente può invocarsi nella piastrina che, per attività di riduzione e affinità di rapporti originari, risponda meglio del gruppo emoglobinico.* Questo gruppo trasforma il bleu di metilene in leucocorpo (γ).

Quali elementi del globulo rosso danno origine ai gruppi emoglobinico e nucleinico esistenti nella sostanza mediana delle piastrine? Il primo non può derivare che dall'emoglobina: si tratta di stabilire la derivazione del secondo.

(γ) Per comprendere il legame intimo che col gruppo emoglobinico son capaci di assumere il bleu di metilene, la fucsina basica e il verde di metile, è necessario considerare per sommi capi l'architettura chimica dei colori di anilina. Ciascuno di essi è stato in origine un semplice corpo della serie aromatica contenente il *nucleo benzolo* C_6H_6; con l'intervento nella molecola originaria di un gruppo atomico speciale, il *cromoforo,* è divenuto sostanza colorata o cromogeno e infine è divenuto sostanza colorante per sostituzione di un atomo d'H con un gruppo alogeno, acido o basico, l'*auxocromo,* che ha conferita ad esso la capacità di contrarre una combinazione chimica con sostanze contenenti a loro volta un gruppo alogeno che saturi le affinità del primo. Così dal nucleo benzolo si passa alla sostanza colorata azobenzolo (C_6H_5 — N = N — C_6H_5) con l'intervento di un cromoforo che unisca due gruppi benzoli, si passa alla sostanza colorante amidoazobenzolo (C_6H_5 — N = N — $C_6H_4 . NH_2$) con la sostituzione di un atomo d'H con un auxocromo: il cromoforo qui è un azogruppo

Intanto il gruppo nucleinico della sostanza mediana appartiene alla nucleina e al nucleoproteide. Nel globulo rosso il nucleoproteide non manca, anzi costituisce l'elemento fondamentale degli stromi: quanto alla semplice nucleina, mentre il non esservi chimicamente rivelata come tale, data la portata dei metodi, non escluso quello di Lilienfeld e Monti (17) (e la variazione consigliatane da Pollacci: vale il metodo in ambo i casi per le sostanze nucleiniche, anzi per le sostanze fosforate, in genere) non esclude la possibilità che vi sia contenuta, alcuni dati relativi all'ontogenesi del corpuscolo rosso lasciano argomentare che la nucleina originaria dell'eritroblasta persista, per lo più, nel corpuscolo rosso maturo. L'eritroblasta, come è noto, contiene nel suo nucleo tondeggiante e vescicolare nucleina e nucleoproteide: nel passaggio che fa l'eritroblasta in corpuscolo rosso maturo, il nucleo può essere espulso in toto nel midollo osseo, *ma più spesso*, ben dice il Boccardi (l. cit.), *va incontro ad involuzione la quale concerne specialmente la cromatina o, più in generale, la parte basofila di esso:* l'involuzione, più o meno sensibile negli altri vertebrati (il nucleo tende a farvisi ora piccolo e raggrinzato, come nella salamandra, ora granuloso, come negli ittiopsidi, ora omogeneo, come nei sauropsidi...) diviene completa nei mammiferi fino al punto che ogni traccia di esso, nell' eritrocita, è irriconoscibile.

Dunque la nucleina e il nucleoproteide persistono, oltre la vita embrionale, nella maggior parte dei corpuscoli rossi ed *è logico concludere che gli elementi nucleinici esistenti nella sostanza mediana basofila delle piastrine siano quelli stessi che il corpuscolo rosso contiene fin dalla sua vita embrionale.* La piastrinogenesi, pertanto, sarà una prerogativa dei corpuscoli rossi forniti di un residuo nucleare.

(— N = N —) e l'auxocromo un amidogruppo (NH_2). Esistono più cromofori e più auxocromi (importanti, oltre l'auxocromo basico NH_2, gli auxocromi acidi OH, CO OH, NO_2 detti rispettivamente idrossile, carbossile, nitrogruppo). E' dunque l'auxocromo che, annesso al cromoforo più o meno indifferente, lo rende attivamente acido o basico formando insieme del cromogeno una sostanza colorante acida o basica. Ora, mentre la molecola dei colori semplici contiene già, oltre i nuclei benzoli, il cromoforo e l'auxocromo, un certo numero di altri radicali alogeni, questo numero aumenta notevolmente nella molecola dei colori più complessi e per giunta è costituito da radicali alogeni in parte acidi in parte basici, di cui gli uni rinforzano, gli altri indeboliscono l'auxocromo e, per esso, il cromoforo acido o basico: dal predominio complessivo dei radicali acidi o basici compreso l'auxocromo si avrà una sostanza colorante prevalentemente acida o basica: quanto più complicata è la sua molecola (in alcuni casi contribuiscono a complicarla alcuni *radicali indifferenti*, es. i radicali alcoolici CH_3 e C_2H_5, che sostituiscono altrettanti atomi d' H sia nel cromoforo come nei radicali alogeni) tanto più oscura diviene la sua tinta. Una gran parte di sostanze coloranti, specialmente il bleu di metilene, si trasformano per riduzione in leucocorpi, corpi incolori.

Data nel bleu di metilene, nella fucsina basica e nel verde di metile, a causa della complessità della loro molecola colorante, la presenza di radicali alogeni non basici, si spiega da una parte come l'uno possa chimicamente legarsi oltre che al gruppo nucleinico al gruppo emoglobinico e subirne l'intima influenza, dall'altra, come gli altri possano indurre una tinta accessoria nelle sostanze non acide cioè non chimicamente affini: tutto, nella chimica dei colori, deve attribuirsi al contegno dei radicali alogeni i quali, poichè stabiliscono il contatto del cromogeno con le sostanze colorabili, portano il nome di *catene laterali aptofore.*

Il fatto che la globulina, comportandosi come gl'istoni di cui possiede le reazioni caratteristiche, ha una grande affinità per gli elementi nucleinici, parla decisamente in appoggio di una combinazione chimica della nucleina e del nucleoproteide con la globulina. Quanto all'atteggiamento reciproco dei gruppi emoglobinico e nucleinico, anche per essi è probabile si tratti di un concatenamento molto intimo. Poichè, negli stessi eritrociti, a prescindere che Hoppe-Seyler (18) trovò argomenti per ammettere una chimica combinazione (eterea) del gruppo emoglobinico con un gruppo che, per la sua tendenza a formare proteidi complessi, ricorda perfettamente il gruppo nucleinico — col gruppo, dico, lecitinico — e che nell'eritroblasta, durante la formazione del mantello emoglobinico, il gruppo nucleinico, il quale governa i processi sintetici di ogni cellula, non sembra estraneo alla sintesi dell'ematina con la globulina (dato pure che il mantello emoglobinico si formi per via delle *granulazioni emoglobigene* di Giglio Tos che, derivate dal nucleo, si vadano raccogliendo in uno strato circumnucleare costituendo la sostanza zooide di Brücke), il semplice fatto che il radicale nucleinico, persistendo largamente nella massa stromica degli eritrociti, si trova perennemente in contatto con l'emoglobina e che senza di esso sarebbe quasi impossibile darsi una spiegazione razionale dei casi di modificazione o inversione delle attitudini cromatiche del mantello emoglobinico (metacromasia basofila, basofilia) oramai, per opera di Maragliano e Castellino (19), universalmente riconosciuti, parla appunto in appoggio di una propria combinazione chimica tra i due gruppi.

2. — *Granuli, zollicine ipobasofili*. Questi elementi della piastrina corrispondono, come dicono le analogie di colorazione, alla costituzione chimica della sostanza mediana: è probabile che piccole differenze debbano riferirsi a che la combinazione nucleinica, basofila in grado leggero, sia data esclusivamente o prevalentemente da nucleoproteide. D'altra parte, circa la presenza in tali elementi di un gruppo nucleinico e di un gruppo emoglobinico, valga quanto si è detto per la sostanza mediana nelle sue differenti condizioni di basofilia, metacromasia, acidofilia.

3. — *Sostanza intermedia anfofila*. Non essendo altro che l'originaria sostanza della piastrina acidofila anista, sostanza che per l' intervento di elementi di struttura è rimasta tra essi intercalata, la sua composizione chimica ci è nota e soltanto sarebbe da fare qualche osservazione in rapporto all'attitudine anfofila che comunemente assume nella piastrina costituita. Tale attitudine, come abbiamo rilevato, assume ancora in alcuni casi nella piastrina giovane. Niente possiamo stabilire circa la causa dell'anfofilia: potrebbe questa dipendere dall'assunzione da parte della globulina di qualche gruppo nucleinico e potrebbe anche dipendere da un particolare atteggiamento atomico della globulina (polimerizzazione).

***

Lo studio microchimico delle piastrine con mezzi puramente chimici non ha dato, fino ad oggi, notevoli risultati. Infatti: non tutti gli elementi da noi incontrati nelle piastrine sono stati riconosciuti; quelli riconosciuti, sono stati incompleta-

mente definiti sia per il loro atteggiamento chimico come per la loro topografia. Le ricerche più complete e più accreditate in proposito sono di Lilienfeld (20) Questo A. comincia col notare che, esponendo uno strato di sangue al succo gastrico artificiale, dopo alcun tempo non vi si vedranno che i leucociti e le piastrine, e queste ultime si saranno già differenziate in una porzione finamente granulosa che si renderà sempre più brillante e in una porzione omogenea opalina. Trattando poi le piastrine con diverse sostanze (soluzioni saline, alcool, etere, benzolo... e qualche materia colorante) egli acquista la convinzione che la parte granulosa delle piastrine consti di nucleina — *Nucleinplättchen* — e la parte omogenea di albumina: queste due sostanze, secondo l'A., vi si trovano chimicamente combinate in nucleoalbumina, solubile in acido acetico in soluzione concentrata e decomponibile in nucleina e albumina dall'acido acetico in soluzione tenue. Con gli stessi trattamenti il nucleo dei leucociti ha presentato un contegno in massima eguale, per cui Lilienfeld non solamente è indotto a stabilire una reciproca identità di caratteri chimici tra piastrine e nucleo dei leucociti, ma ricorre alla supposizione che le une derivino dall'altro: e questa supposizione è divenuta per lui dimostrazione quando, facendo pervenire nel siero di cavallo filtrato e libero da qualsiasi elemento figurato gli spermatozoi del maiale, ha veduto questi spermatozoi in capo a brevissimo tempo distruggersi e lasciare in sito piccole forme tondeggianti identificabili, per aspetto e caratteri chimici, con piastrine: conclude che le piastrine altro non rappresentano se non un prodotto di disfacimento dei leucociti.

Io non farò apprezzamenti su questa seconda parte delle ricerche di Lilienfeld relative ai rapporti tra piastrine e leucociti, tanto più che il Sacerdotti (11) con critica fina e con un corredo di dimostrazioni inappuntabili ha rilevato, da gran tempo, quanto le conclusioni in proposito siano lontane dal vero. Ma riferendomi alla prima parte delle ricerche di Lilienfeld confesso che, mentre ho potuto personalmente confermare nei punti fondamentali i risultati dell'A. in rapporto al comportamento delle piastrine di fronte al succo gastrico artificiale, all'alcool, all'etere, alle soluzioni acetiche di diversa concentrazione ecc., mi son creduto autorizzato, semplicemente, a queste conclusioni:

1° nelle piastrine esiste una proteina di reazione debolmente basica;

2° esiste ancora una sostanza che presenta le attitudini chimiche del gruppo nucleinico e che potrà essere indifferentemente nucleina o nucleoproteide o tutti e due (il termine di nucleoalbumina usato da Lilienfeld sta, evidentemente — come dice la composizione chimica del nucleo dei leucociti da lui stesso identificata con quella delle piastrine — per nucleoproteide: solo di recente, e ciò spiega lo scambio dei termini, il nucleoproteide è stato nettamente distinto dalle nucleoalbumine);

3° la proteina si presenta omogenea e la sostanza nucleinica finemente o grossolanamente granulosa e rifrangente: i rapporti reciproci di topografia delle due sostanze si presenteno incostanti fino al punto che, in alcuni casi, esse si trovano confuse e compenetrate tra loro, il che mostra come, durante le manipolazioni, esse hanno subìto degli spostamenti: pertanto non è possibile stabilire, per questa via, in quali punti della piastrina le due sostanze si trovino distribuite.

Ma, dato pure si potesse pervenire letteralmente alle conclusioni di Lilienfeld, le quali, in alcuni punti, non fanno che ripetere quelle del Bizzozzero (1) e del Mondino (9) (dato, cioè, che la sostanza omogenea sia albumina, la sostanza granulosa nucleina e l'una e l'altra si trovino insieme combinate in forma di nucleoalbumina-nucleoproteide), non resterebbe demolita l'affermazione che noi, fondandoci sui nostri attuali risultati, abbiamo posta in principio, che cioè lo studio microchimico delle piastrine condotto con mezzi puramente chimici, mentre non ha potuto riconoscere tutti gli elementi delle piastrine (oscuro n'è rimasto il gruppo pigmentato emoglobinico), non ha potuto neanche precisare l'atteggiamento chimico e la topografia di quelli riconosciutivi. Pertanto, s'imponeva uno studio microchimico più largo, che utilizzasse la chimica dei colori.

VI. — **Del significato delle piastrine e della piastrinogenesi.**

L'esito incerto delle discussioni svoltesi, intorno a questo capitolo, per opera dei più sagaci ricercatori che si sieno occupati delle piastrine impone a me una circospezione massima nel trattarlo, e per non ledere la suscettibilità di nessuno lascerò da parte quanto potrà essere il portato di un convincimento personale e mi limiterò a presentare alcuni fatti indiscutibili.

E' la piastrina o pur no un elemento morfologico? L'istologia insegna che la piastrina, tipicamente, è un elemento a contorno tondeggiante, fornito di un disco di attitudini basofile spiccate, nettamente delimitato alla periferia e provveduto di ineguaglianze che assumono un aspetto di puntini e blocchicini; che il disco sta verso il centro della piastrina ed è circondato da una sostanza granulosa; che la sostanza granulosa è delimitata perifericamente ora da un orlino continuo, ora da zollicine che per i loro caratteri di colorazione e topografia acquistano ancora il significato di granuli. Così la piastrina riproduce, schematicamente, la struttura di un elemento morfologico. Le analogie vengono decisamente confermate dai risultati dell'esame microchimico, i quali stabiliscono che nella piastrina, al pari che in ogni elemento morfologico, esistono i due fattori fondamentali dell'organizzazione cellulare, il gruppo nucleinico e una sostanza proteica genuina, e vi esistono in distribuzione topografica equivalente, rientrando il primo in forma di nucleina e nucleoproteide come elemento di struttura e la seconda in forma di globulina come sostanza intermedia.

In appoggio di questo parallelismo, di per sè evidente, stanno numerosi fatti:

a) la formazione di una piastrina costituita attraversa diverse fasi che si succedono con ordine naturale dalla più semplice alla più complessa, da una forma giovane, indifferenziata, a una forma differenziata, matura: queste fasi di successione riproducono le fasi di sviluppo di qualsiasi elemento morfologico;

b) le fasi che si succedono nella formazione della piastrina costituita, mentre dal punto di vista morfologico tendono a conferire ad essa una struttura propria e

definita, dal punto di vista chimico tendono ad affermare in essa e nella sua struttura il predominio delle sostanze (nucleina e nucleoproteide) meglio organizzate nell'evoluzione della materia vivente e che appunto come tali presiedono alle funzioni più importanti di ogni cellula (funzioni di nutrizione, accrescimento, moltiplicazione); dunque, *le fasi che si succedono nella formazione della piastrina costituita obbediscono alle leggi che regolano le fasi di formazione, ossia l'ontogenesi, di un elemento morfologico*;

c) le indagini comparative nei diversi mammiferi dimostrano che nei mammiferi inferiori il numero delle piastrine poco o niente differenziate nella struttura (p. giovani) e di quelle in cui, differenziate o pur no, non ancora si è affermato il predominio del gruppo nucleinico di cui sopra (p. esclusivamente o a preferenza acidofile) resta in aumento in confronto all'uomo. Pertanto nel passaggio dai mammiferi inferiori all'uomo la piastrina acquista, con lo stesso ordine di successione naturale, le stesse fasi progressive che acquista, come fasi di sviluppo, durante la sua formazione: *il che rappresenta già un rudimento di filogenesi: e un rudimento di filogenesi* (se di filogenesi completa si può parlare solamente per l'individuo complesso) *appare già manifesto in molti elementi morfologici.* Un'eccezione alla regola offrono, nei mammiferi inferiori, le piastrine di grandi dimensioni e di struttura grandemente differenziata, di cui alcune non sono rinvenibili nell' uomo, altre sono più numerose in detti mammiferi; ma l'eccezione è più apparente che reale, perchè all' evoluzione morfologica non vi s'associa un'evoluzione chimica (mancandovi quasi sempre il predominio del gruppo nucleinico) e niente dice che queste piastrine, che potremmo chiamare *giganti* e rassomigliano prodigiosamente alle piastrine degli ovipari, acquistino con l'evoluzione morfologica particolari attitudini funzionali che, mentre le avvicinano alle piastrine degli ovipari, mancano poi nella piastrina umana per esservi sostituite da attitudini funzionali più importanti;

d) *la piastrina possiede la prerogativa fondamentale della cellula vivente: l'attitudine a moltiplicarsi.* Noi abbiamo dimostrato che esistono, talora abbondantissime, nell'uomo e negli altri mammiferi nel cui sangue sia intervenuta una piastrinosi di grado più o meno avanzato, delle figure che esprimono un processo attivissimo di moltiplicazione in conto delle piastrine e meritano, pertanto, il nome di *figure di riproduzione* delle piastrine (21): esse differiscono dalla tipica cariocinesi per il fatto essenziale che non obbediscono alla legge di esatta ripartizione della sostanza cromatica, ma non cessano di esprimere un processo di *cariocinesi atipica* in conto delle piastrine, *bipolare* o *multipolare*, secondo il numero dei poli che entrano nella loro costituzione (fino a 12);

e) il Bizzozzero ha dimostrato che le piastrine dei mammiferi corrispondono alle piastrine degli ovipari, e le piastrine degli ovipari sono *cellule con nucleo ovale, incolori, fusiformi.* La corrispondenza è provata, secondo il Bizzozzero, da questi dati: le piastrine degli ovipari possiedono come quelle dei mammiferi un protoplasma pallido, non perfettamente omogeneo; entrambe sono viscose in modo da aderire spesso tra di loro aggruppandosi in ammassi di vario volume; entrambi

sono alterabili di fronte alle cause più comuni e restano conservabili per un certo tempo dagli stessi reagenti (soluzione sodo-metilica, acido osmico 1 %, sublimato 1 %, liquido del Pacini modificato da Hayem), i quali v' inducono ancora le stesse modificazioni : le une e le altre resistono all'azione del succo gastrico artificiale e, per l'azione prolungata dell'acqua distillata, di soluzioni diluite di acido acetico e della stessa miscela sodo-metilica, dànno luogo a fuoriuscita di semisfere pallidissime dalla loro massa. Il perfetto confronto delle piastrine dei mammiferi con quelle degli ovipari era stato pur riconosciuto da Hayem, come dice il nome di *ematoblasti* conferito da lui ad entrambi.

Certo, ammessa l'identità delle piastrine dei mammiferi con quelle degli ovipari, tutte le questioni che hanno interessato le prime relativamente alla loro derivazione dal globulo rosso, ai loro caratteri istologici e chimici, alla loro capacità di moltiplicazione per cariocinesi atipica, dovrebbero essere ripetute per le seconde: ciò non di meno, se anche i risultati ne fossero in alcuni punti differenti (non in tutti, poichè, a prescindere dai termini di confronto dimostrati da Bizzozzero, esistono termini di confronto almeno istologici tra le piastrine giganti dei mammiferi inferiori e le piastrine degli ovipari) non per questo saremmo autorizzati a escludere l'identità tra le due classi di piastrine.

Dunque le piastrine dei mammiferi, per quanto si è detto, sono cellule. Delle attitudini funzionali relative a queste cellule, se escludiamo le notizie forniteci da Bizzozzero (22), Wooldridge (23), Pekelharing (24), Castellino (25), Lilienfeld... circa la loro importanza nel fenomeno della coagulazione dovuta alla loro capacità di produrre lo zimogeno del fibrinfermento, nulla sappiamo. Anzi, tale capacità zimogenica delle piastrine dei mammiferi non sappiamo se sia veramente l'espressione di un'attitudine funzionale o, piuttosto, di un'alterata vitalità e perfino di un disfacimento cellulare.

Intanto, per quanto grande sia il vuoto delle nostre conoscenze circa le attitudini funzionali della piastrina (dovuto, in gran parte, all'eccessiva repulsione che si ebbe a considerarla come un elemento morfologico), non possiamo lasciare inconsiderata l'importanza che acquista la dimostrazione del gruppo emoglobinico nella costituzione della stessa e la dimostrazione consociata della sua derivazione dal globulo rosso : tutto ciò lascia fortemente dubitare se la piastrina, oltre l'importanza che indubbiamente possiede nel fenomeno della coagulazione (fenomeno al quale non resta estraneo il globulo rosso, sempre che, come negli ovipari, sia evidente in esso il gruppo nucleinico — Castellino), *non debba acquistare un'importanza anche maggiore, come elemento destinato a supplire il globulo rosso in qualche sua funzione elementare.* In appoggio di questa tesi sta il fatto, notato specialmente da Limbeck (26), che il numero delle piastrine suole aumentare nelle anemie, e l'altro, da me notato (27), che l'aumento suol esservi notevole, sempre che i globuli rossi si trovino spiccatamente compromessi nel loro tasso emoglobinico: a prescindere ancora dalle anemie, Petrone (28) ha dimostrato che un aumento di piastrine, quale che sia la sua entità, è immancabile nei casi di dissoluzione dell'emoglobina. Così, parlando di un'eventuale attitudine fun-

zionale della piastrina, noi abbiamo ancora detto quanto razionalmente si poteva dire, fino ad oggi, sul significato della piastrinogenesi: la piastrinogenesi potrà essere destinata a perpetuare globulo rosso in qualche sua funzione elementare.

VII. — **Conclusioni.**

I. Bisogna riconoscere, nell'uomo e nei mammiferi, una I e una II categoria istologica di piastrine, secondo esse siano sufficientemente differenziate o poco o niente differenziate nella struttura e nei caratteri cromatici. Nella I categoria di piastrine s'incontra una varietà tipica contrassegnata dalla presenza di una sostanza mediana basofila, di una sostanza intermedia anfofila e di granuli e zollicine ipobasofili situati, rispettivamente, nella sostanza intermedia e alla sua periferia. Nella II categoria di piastrine s'incontrano due varietà: la *piastrina anfofila* e la *piastrina acidofila:* l'una e l'altra possono essere aniste o fornite di granulazioni.

II. L'esame istologico dimostra che tutte le varietà di piastrine derivano da globulo rosso, potendo essere sorprese, anche a gruppi di 2, 3 e 4, in una zona chiara dello stesso; dimostra, inoltre, che la piastrina più semplice (piastrina *acidofila anista*) deriva dalla sostanza costituente la zona chiara anzidetta (sostanza *acidofila anista*).

III. Tutte le varietà di piastrine si succedono, con regolare progressione istologica e chimica, dalla più semplice alla più complessa: le piastrine più semplici (II categoria) appaiono di recente derivazione; le piastrine più complesse (I categoria) di derivazione lontana: pertanto, le prime acquistano il significato di *piastrine giovani*, le altre di *piastrine mature, costituite.*

IV. La piastrina più semplice — acidofila anista — consta di globulina e rappresenta la globina del globulo rosso, la quale, messa in libertà dall'ematina, con che stava combinata nel mantello emoglobinico, ha acquistato, con l'intervento di una demarcazione periferica, una differenziazione di forma. Delle altre varietà di piastrine, la sostanza intermedia anfofila consta essenzialmente della stessa globulina; la sostanza mediana basofila, di nucleina e nucleoproteide e di un gruppo emoglobinico; i granuli e le zollicine ipobasofili, di un gruppo nucleinico (nucleoproteide ?) e di un gruppo emoglobinico.

V. E' presumibile che la nucleina e rispettivamente il nucleoproteide si trovino, nelle piastrine, chimicamente combinati con la globulina, e, quanto al gruppo emoglobinico, alcuni argomenti parlano ancora in appoggio di una sua combinazione chimica con il gruppo nucleinico: ne nascerebbe così un proteide molto complesso (globulina + gruppo nucleinico, nucleina o nucleoproteide + gruppo emoglobinico) che offre delle analogie con quello che Hoppe-Seyler ammise nella costituzione della molecola emoglobinica.

VI. Gli elementi nucleinici esistenti nella piastrina sono quelli stessi che il corpuscolo rosso contiene fin dalla sua vita embrionale, e la piastrinogenesi deve considerarsi una prerogativa dei corpuscoli rossi forniti di un residuo di nucleo embrionale, nei quali soltanto, accanto al nucleoproteide, è ammissibile la presenza della nucleina.

VII. La piastrina possiede i caratteri istologici e chimici della cellula vivente e di essa non è estranea ad alcune prerogative (ontogenesi, filogenesi, attitudine a moltiplicarsi...). La piastrina, dunque, è una cellula. Delle attitudini funzionali di questa cellula nulla conosciamo di preciso: intanto, il fatto che essa deriva dal globulo rosso e possiede nella sua costituzione il gruppo emoglobinico lascia fortemente dubitare se essa non sia destinata a supplire il globulo rosso in qualche sua funzione elementare.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

1. Bizzozzero. *Sulle piastrine del sangue dei mammiferi.* Arch. per le sc. mediche, vol. XV, n. 27, 1891.
2. Löwit. Virchow's Arch., vol. 117, 1889; Arch. für exp. Pathologie, vol. XXIII, 1889.
3. Maximow. *Ueber die Structur und Entkernung der rothen Blutkorperchen.* Arch. für Anathomie und Physiol., 1889.
4. Foà. *Sui rapporti tra i globuli rossi e le piastrine.* R. Acc. di medicina di Torino, 15 dicembre 1899, e Arch. ital. de Biologie, t. XXXIII, 1900.
5. Sacerdotti. *Globuli rossi e piastrine.* Giornale della R. Acc. di medicina di Torino, anno LXIII, n. 1, 1900; *Globules rouges et plaquettes.* Arch. ital. de Biologie, t. XXXIII, 1900.
6. Engel. *Leitfaden zur klinischen Untersuchungen des Blutes*, Berlino, 1902.
7. Boccardi. *Origine e significato delle piastrine del sangue.* Atti della R. Acc. medico-chirurgica di Napoli, anno LVI, n. 1, 1903.
8. Spadaro. *Influenza del calcio sulle piastrine* in: *Missione biologica dei sali di calcio.* Gazzetta int. di medicina, anno VIII, 1905.
9. Mondino. *Sulla genesi e sullo sviluppo degli elementi del sangue nei vertebrati*, Palermo, 1888.
10. Mondino e Sala. *Sulla produzione delle piastrine nel sangue dei vertebrati ovipari*, Palermo, 1888.
11. Sacerdotti. *Intorno alle piastrine del sangue.* Arch. per le sc. mediche, vol. XVII, n. 2, 1893.
12. Bizzozzero e Torre. *Sulla produzione di globuli rossi nelle varie classi dei vertebrati.* R. Acc. dei Lincei, Roma, 1883-84.
13. Hayem. *Du sang et de ses altérations anatomiques*, Parigi, 1889.
14. Bottazzi. *L'Az total des globules rouges et son rapport avec l'Az hémoglobinique dans les différentes classes des vertébrés.* Arch. ital. de biologie, t. XXIV, 1895.
15. Schulz. *Der Eiweisskörper des Hämoglobins.* Zeitsch. physiol. Chemie, vol. XXIV, 1898.
16. Kossel. *Ueber die basischen Stoffe des Zellkerns.* Zeitsch. physiol. Chemie, vol. XXII, 1896.
17. Lilienfeld e Monti. *Ueber die mikrochemische Localisation des Phosphors.* Zeitsch. für physiol. Chemie, vol. XVII, 1892.
18. Hoppe-Seyler. *Beiträge zur Kenntniss der Konstitution des Blutes.* Med.-chem. Untersuch., p. I, 1866. *Beiträge zur Kenntniss des Blutes des Menschen und der Wirbelthiere, etc.* Ibidem, 1868.
19. Maragliano e Castellino. *Sulle modificazioni degenerative dei globuli rossi.* R. Acc. di Genova, 16 aprile 1890; la Rif. medica, 6 maggio 1890.
20. Lilienfeld. *Ueber die chemische Beschaffenheit und Abstammung der Plättchen.* Verhandl. der physiol. Gesellsch. zu Berlin, n. 1, 1891-92.
21. Spadaro. *Figure di riproduzione delle piastrine nelle piastrinosi.* Il Tommasi, 1907.
22. Bizzozzero. *Di un nuovo elemento del sangue e della sua importanza nella trombosi e nella coagulazione.* Milano, Vallardi, 1883; Virchow's Arch., vol. XC, 1883.
23. Wooldridge. *Zur Frage der Blutgerinnung.* Zeitsch. für Biologie, vol. XXIV, 1888; *The coagulation question.* Journ. of Physiol., vol. X, 1889.
24. Pekelharing. *Untersuchungen über d. Fifrinferment*, Amsterdam, 1892.
25. Castellino. *Sulla natura dello zimogeno del fibrinfermento del sangue.* Arch. ital. di clinica medica, anno XXXIII, n. 3, 1894.
26. Limbeck. *Gundriss einer klinische Pathologie des Blutes*, Jena, 1892.
27. Spadaro. *Piastrinosi, anemie e tossinfezioni.* Il Tommasi, 1907.
28. Petrone. Cit. da Schmaltz, nell'op. *La patologia e le malattie del sangue* (trad.), Torino, Unione tip.-ed., 1898 (p. 74).

ED. HITZIG.

Gli occhi del corpo erano da qualche tempo chiusi al sole, non quelli della mente, che come nel cieco di Arcetri, vivi e radiosi brillarono fino alla morte; basta leggere il suo ultimo libricino « Welt und Gehirn » sobrio di pagine ma altrettanto ricco di pensieri e di fatti. L'ultimo suo pensiero fu, come il cuore ad Haller moribondo, la fisiologia del cervello. Ad essa aveva consacrato la sua esistenza; per essa, volando come aquila, era sorto, senza salire a poco a poco i gradini dell'altare, in una fama che durerà oltre tomba. Imperocchè qualsiasi storico della medicina dovrà fermarsi davanti alla sua scoperta, che per le discipline fisiologiche e cliniche fu pietra miliare; sicchè, pensando a lui, si potrebbe, senza essere tacciati di adulazione postuma, ripetere col massimo poeta di Germania: « Da oggi sorge una nuova èra del mondo ».

Anche chi abbia superficiale cognizione del sapere medico, non può ignorare quali funzioni, universalmente consenzienti i cultori di tutti i rami della fisiologia, fossero state attribuite, per più di settant'anni, agli emisferi cerebrali. Dicendo universalmente consenzienti, si è lungi dal ritrarre fedelmente lo spirito del tempo: meglio si apporrebbe chi parlasse di dogma fisiologico. Vero è che quasi un secolo prima di Hitzig, con geniale ardimento e con pari dottrina, Gall aveva concepito la corteccia cerebrale divisa in tante zone dotate di numerosi attributi funzionali; ma a questi fece difetto il principio che da secoli la nostra Accademia del Cimento aveva proclamato: « provare e riprovare ». Spingendo le sue concezioni oltre misura, parve che egli più che delle funzioni di moto e di senso si preoccupasse degli istinti e delle passioni, e fattosi scudo di argomenti troppo subbiettivi, vide il suo sistema frenologico cadere infranto sotto agli acuminati strali del ridicolo. E fu male; poichè forte della egida di un Flourens, la fisiologia cerebrale ritenne che tutta la polpa degli emisferi cerebrali rappresentasse qualche cosa di uniforme; il lobo temporale pari all'occipitale, questo uguale al frontale; tutta la grande massa degli emisferi, sede dovunque d'impressioni sensitive e d'impulsi motori, un « commune motorium et sensorium ».

Scuotere il mondo scientifico da sì lunga e inveterata credenza, ridare vita al concetto che la corteccia cerebrale rappresenti una confederazione di stati, deputati tutti non ad immagazzinare passioni od impulsi, ma a funzioni distinte di senso e di moto, cooperanti ad uno scopo supremo, la sintesi del lavoro mentale: ecco la meta che concepita da Hitzig, volle egli felicemente raggiunta. « Con altra voce omai, con altro vello » la fisiologia rompeva per suo mezzo le vecchie tradizioni, e l'ardita e geniale dottrina di Gall tornava a rivivere.

Invero la patologia umana già due lustri prima della sua scoperta, si era messa sulla stessa via, perchè all'Accademia di Parigi, Broca non si stancava di accumulare prove per dimostrare che almeno le immagini motrici del linguaggio godevano di una netta ed isolata sede cerebrale. Ma la voce del grande antropologo si sperdeva quasi nel deserto; e se sotto auspici non tanto lieti Hitzig affrontò di nuovo il problema, vuol dire che la sua mente era convinta di un'ipotesi, la cui prova doveva scaturire dall'esperimento. La verità ha bisogno del suggello di mezzi semplici, perciò a lui non furono necessari apparati complicati od istromenti peregrini. Con pochi stimoli meccanici, chimici ed elettrici, in un modesto laboratorio di fisiologia, punti circoscritti della corteccia pararolandica risposero l'uno dopo l'altro con spasmi clonici di determinati gruppi muscolari, e la loro demolizione determinò perdita di quegli stessi movimenti che lo eccitamento metteva in convulsione. Scoperta l'area motoria, si appalesarono ad Hitzig anche le sfere corticali dei sensi specifici; cani e scimmie operati di ablazione della sfera occipitale diventavano più o meno permanentemente amaurotici, come apparivano sordi ogni volta che d'ambo i lati venivano tolte le regioni temporali del cervello. La dottrina delle localizzazioni cerebrale era dunque solidamente fondata.

Invano e con tutti gli sforzi di una dottrina agonizzante, un fisiologo di grande fama, rotto all'esperienze di gabinetto, Brown-Séquard, cercava contraporre da Parigi risultati sperimentali tutt'altro che uniformi a quella del giovane fisiologo. La favilla, suscitata dall'Hitzig, infiammò quante fra le migliori menti biologiche contava l'Europa. Ben presto si levava d'Inghilterra la voce di Ferrier confermante uno ad uno i corollari di Hitzig; Luciani in Italia determinava, procedendo (e fu bene), con la clinica, indivisibile sorella, la sede della zona sensitiva, e dimostrava l'impossibilità di mettere le colonne d'Ercole ai confini dei singoli centri motori. Charcot e Pitres applicavano sui malati le osservazioni del giovane fisiologo, confermando sulla base delle ricerche anatomo-patologiche, non solo i principii fondamentali dell'Hitzig, ma aggiungendo nuove e indiscutibili prove alle sue dottrine. D'allora in poi il velo d'Iside fu squarciato, e la diagnosi di sede delle malattie cerebrali apparve alla mente dei clinici come un ideale accessibile ai mezzi della quotidiana investigazione. E se oggi, moltiplicate le osservazioni, analizzati fino allo scrupolo i sintomi delle malattie cerebrali col conforto dei mezzi fisici, si giunge a giudicare con esattezza la presenza di un piccolo neoplasma nascosto in mezzo all'enorme sostanza dell'encefalo umano, noi dobbiamo esserne grati ad Eduardo Hitzig. Mai forse alla fisiologia deve tanto l'umanità quanto in questa che segna, al pari di quella di Pasteur, una delle più memorabili scoperte del XIX secolo. Ben vengano ricercatori soverchiamente minuti, e troppo dimentichi del fattore individuale che ha tanta parte nell'architettura del sistema nervoso, e scendano in lizza per deter-

minare se i limiti delle aree motrici e sensoriali corrispondano con matematica precisione alle linee tratteggiate magistralmente da Hitzig. Discutano pure se il lobo frontale sia deputato, come egli sostenne, all'elaborazione di pensieri astratti, o se rappresentino una modesta massa equivalente psichicamente alle altre. E' facile, come già Orazio avvertiva, aggiungere nuovi fatti a cose già trovate; ma il merito della scoperta, feconda di risultati per la clinica forse più che per la fisiologia, è ad Hitzig. A lui che, al pari di Meynert, intuì la psichiatria come una malattia degli emisferi cerebrali, oggi, spente le lotte che l'animo suo, talvolta « nimis acer », suscitò, vada la riconoscenza di migliaia di infermi. Se ascessi cerebrali, gomme, cisti, aderenze meningitiche, tumori situati anche in punti profondi degli emisferi del cervello vengono con sicurezza quasi matematica tolti via, non si deve dimenticare come la via maestra per giungere a risultati clinici e terapeutici così meravigliosi, si debba soltanto a chi ci schiuse le porte di un organo chiuso a sette suggelli. Non a lui un Aristarco qualsiasi potrebbe muovere censura di avere affrontato l'arduo problema della concezione dell'anima, senza essersi prima resi padroni della struttura anatomica dell'organo, dove essa svolge la sua attività. Hitzig poteva e lo volle. E definì l'anima non come la funzione di un solo organo, sia pure di tutto il cervello o esclusivamente della corteccia cerebrale; e nè anche come la somma di una serie di manifestazioni decorrenti parallelamente ai processi materiali. Con più larga veduta concepì la psiche quale sintesi delle funzioni di tutti gli elementi psichici che formano l'organismo. La mente di chi aveva fondata la dottrina della localizzazione di tante funzioni cerebrali, rifuggiva, per singolare e logico contrasto, da una intuizione troppo ristretta, urtante contro l'esperienza e contro le leggi della stessa filogonia. Ed egli non potea chinar la fronte dinanzi alla dottrina di Häckel, e contro cui si era già amaramente ribellato Virchow: dottrina la quale pretendea che ad alcuni gruppi di cellule corticali fosse soltanto riservato l'ufficio di elementi pensanti.

Con la perdita di tanto biologo la schiera dei grandi psicofisiologi, veri numi indigeti della psicofisiologia tedesca, si assottiglia sempre più: poichè Edoardo Hitzig, al pari di Teodoro Meynert, di Carlo Wernicke e di Bernhard von Gudden, rappresentava un'epoca la quale sembrerà sogno agli storici

« che i nostri tempi chiameranno antichi ».

G. Mingazzini.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(48)

Anno XIV. **Roma, dicembre 1907** **Vol. XIV-M. (fasc. 12).**

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Rapporto tra le pancreatiti e la litiasi biliare - Sindrome pancreatico-biliare - Il Dramma pancreatico - Citosteatonecrosi ed emorragie pancreatico-peritoneali

per il prof. GEORGE DIEULAFOY, professore di Clinica Medica
della Università di Parigi.

Lo studio che intraprendo non aveva ancora preso posto nei trattati di patologia; è giunto il momento di colmare questa lacuna. I rapporti che possono esistere tra le pancreatiti e la litiasi biliare costituiscono una questione medico-chirurgica tra le più interessanti, poichè le pancreatiti vi assumono una capitale importanza.

L'anno passato, alla clinica dell'Hôtel-Dieu, ho dedicato a questo argomento dodici lezioni ed ora su di esse edifico questo capitolo di patologia (1).

I. — Rapporto tra le pancreatiti e la litiasi biliare.

Le complicazioni, sovente gravi, talora terribili, che possono colpire le persone affette da litiasi biliare sono: le pancreatiti acute e croniche; la sclerosi del pancreas, stenosante il coledoco e il canale di Wirsung; la cirrosi del pancreas a forma ipertrofica, simulante il carcinoma del pancreas; le pancreatiti suppurative e gangrenose; il dramma pancreatico, simulante la peritonite acuta e la perforazione di organi addominali; l'apparizione brusca della citosteatonecrosi; le emorragie pancreatico-peritoneali.

---

(1) Traduzione del dott. GIUSEPPE FICAI della Clinica medica dell'Hôtel-Dieu.

Entro subito in argomento, riferendo la storia di uno dei nostri malati dell'Hôtel-Dieu.

Osservazione clinica. — Il 3 aprile 1906 entra nella sala Saint-Christophe un uomo colpito da intenso ittero, che data da 45 giorni. Le urine sono di colore giallo-arancio e con l'acido nitrico si ottiene la caratteristica reazione dei pigmenti biliari. Le materie fecali, incolore, sono ricche di sostanze grasse. Il prurito è intenso, nulla la febbre. Il fegato, aumentato di volume, non è doloroso. La regione della cistifellea, alla palpazione, non è dolorosa e non vi si riscontra alcuna tumefazione. L'esplorazione della regione sopraombelicale (qualche centimetro superiormente e all'esterno dell'ombelico — regione corrispondente alla testa del pancreas e al punto di passaggio del coledoco) non ci fa riscontrare nè tumefazione, nè induramento e neppure determina dolore. In conclusione il nostro malato era affetto, già da 45 giorni, da ittero da ritenzione, senza remissione. Rimaneva a conoscere quale ostacolo impediva alla bile di versarsi nell'intestino. Era lecito supporre che un calcolo obliterasse il coledoco. Ed infatti il malato da ben 18 mesi soffriva di coliche epatiche, tipiche; ed il 15 febbraio 1906 in seguito ad una novella crisi era comparso l'ittero, che ancora persisteva al momento dell'ingresso del malato nella nostra clinica, cioè il 3 aprile 1906. Durante questi 45 giorni di

Fig. 1ª
Calcolo del coledoco.

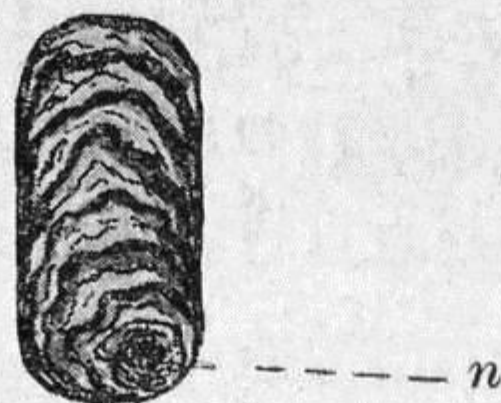



Fig. 2ª
Sezione longitudinale mediana di un calcolo del coledoco.
n = nucleo del calcolo.

ittero, e precisamente il 15 marzo, in seguito ad una terribile crisi, il dottore Silvy aveva ritrovato tra le feci un calcolo biliare di forma perfettamente cilindrica (figura 1ª), tale da potere affermare che la sua origine o per lo meno il luogo ove era aumentato di volume, dovesse essere il coledoco, nel quale canale il calcolo si era per così dire modellato. I calcoli del coledoco, a forma cilindrica non sono rari. Jordan ne ha riuniti una cinquantina di casi; Millard ne ha raccolti diversi campioni e Chauffard ha dedicato alla litiasi del coledoco un interessante lavoro (1).

La sezione longitudinale mediana di uno di questi calcoli ci mostra una serie di stratificazioni concentriche e ascendenti di colesterina, che ci permettono di ricostruire l'evoluzione e l'accrescimento del calcolo, dal basso cioè verso l'alto (figura 2ª).

Non poteva negarsi dunque che il malato fosse affetto da ostruzione calcolosa del coledoco. Ma allora come spiegare la persistenza assoluta dell'ittero, una qual volta che il calcolo, che obliterava il coledoco, già da 15 giorni, era stato espulso? Bisognava ammettere o che il coledoco ne contenesse altri, o che fosse compresso da un processo di pancreatite fibrosa, che sovente si associa alla litiasi biliare. Durante le settimane seguenti all'ingresso del malato

(1) Semaine médicale, 10, I, 1906.

nella nostra clinica, l'ittero persistette senza modificazione nè remissione. Le feci continuarono ad essere incolore, le urine cariche di pigmenti biliari. Il malato, indebolito, era diminuito di peso (12 chilogrammi).

Noi principiavamo a temere le complicazioni di una pancreatite stenosante; anzi aggiungerò, che se non avessi avuto tra le mani il calcolo del coledoco, che ci autorizzava a mantenere la diagnosi formulata, avrei dubitato dell'esistenza di un carcinoma della testa del pancreas. Decisi allora, senza indugio, un intervento chirurgico ed inviai il malato nella clinica del professore Terrier. L'operazione fu eseguita il 23 aprile da M. Gosset. A questo momento adunque l'ittero datava dà 67 giorni ed il calcolo era stato espulso al 30° giorno. Il malato, cloroformizzato, è coricato in posizione orizzontale, con un cuscino sotto la regione renale, onde mantenere in iperestensione la colonna vertebrale; di guisa che, non appena aperta la cavità addominale, si presenta il margine anteriore del fegato, che, spostato all'indietro, rende la regione sottoepatica ben visibile all'operatore. Abbiamo inoltre il prezioso vantaggio di spostare in basso la massa intestinale.

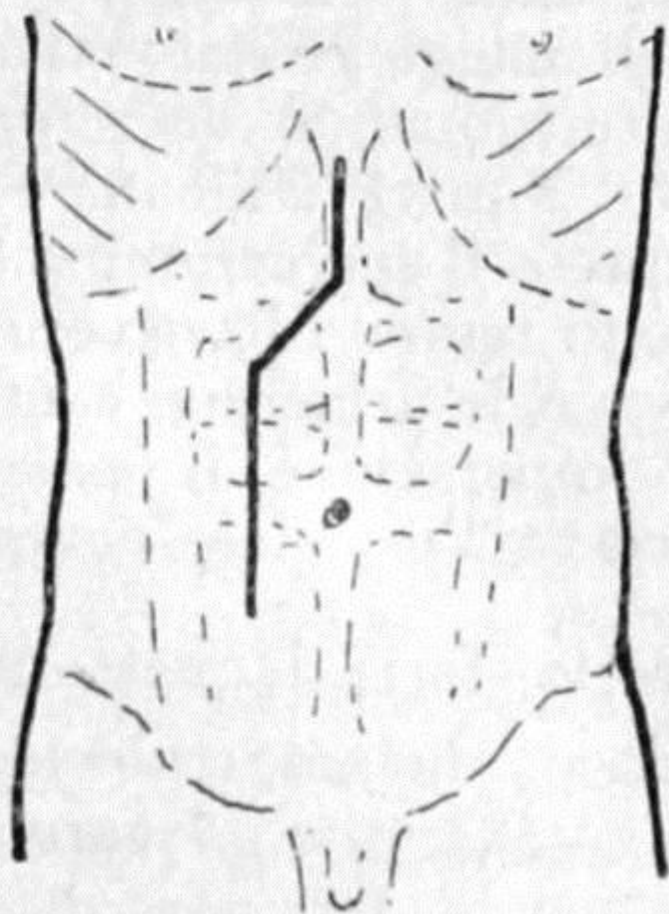



Fig. 3ª
Incisione a bajonetta - Kehr.

M. Gosset eseguì il taglio di Kehr, cioè l'*incisione a baionetta*, successivamente mediana, obliqua e laterale (figura 3), la quale permette di allargare notevolmente i margini della ferita e così è facilitata l'esplorazione della regione. Il chirurgo dopo avere spostato in alto e inclinato all'indietro il margine anteriore del fegato, va subito alla ricerca della cistifellea, che, secondo il paragone di Hartmann, è come il filo di Arianna che guida al dotto cistico e al coledoco. Durante questo tempo dell'operazione M. Gosset aveva riscontrato che la cistifellea era rimpicciolita, raggrinzita sotto il fegato, e nascosta in parte da aderenze dell'epiploon. Liberatala da queste aderenze, si trovò che non conteneva calcoli. Si ricerca allora il dotto cistico, e isolatolo per tutta la sua lunghezza viene sezionato in corrispondenza del suo punto di unione con il coledoco. L'ablazione della cistifellea e del dotto cistico (*colecistectomia*) costituisce il primo tempo dell'operazione. L'apertura del coledoco, che risulta in seguito alla sezione del dotto cistico, viene ingrandita fino ad ottenere una breccia di cm. 1 ½; ciò onde potere esplorare il coledoco, il dotto epatico, il pancreas. Per esplorare il coledoco s'introduce una candeletta (n. 10), a estremo olivare, in questo canale, seguendo una direzione dall'alto al basso. La candeletta viene poi sostituita da una *curette*.

Il chirurgo ha la sensazione di attraversare il canale per una lunghezza di cm. 3-4; incontra poi una sporgenza, dovuta all'ampolla del Vater; sente

infine che la *curette* si muove in uno spazio libero, la cavità duodenale, come può facilmente constatare attraverso la parete del duodeno. Il coledoco e l'ampolla del Vater non contenevano alcun calcolo.

Onde esplorare il dotto epatico, il chirurgo prolunga l'incisione laterale del coledoco fino al dotto epatico e siccome questi è assai breve, si può nettamente vedere lo sprone che divide i due dotti epatici, primitivi, il destro ed il sinistro. Facilmente si poterono sondare, essendo assai dilatati e non vi si riscontrarono calcoli. Rimaneva ad eseguire l'esplorazione del pancreas. Fin dall'inizio dell'operazione, M. Gosset, esplorando il coledoco, aveva notato che la testa del pancreas era dura, resistente. Con una esplorazione più completa rilevò che la testa del pancreas era fortemente indurita per una estensione corrispondente al triangolo d'infezione del Desjardins. La durezza era tale da far pensare che un vero calcolo si trovasse nella glandola pancreatica. Onde dileguare ogni dubbio fu punta con un ago la superficie indurita e risultò che non si trattava di calcoli, ma di un processo di pancreatite fibrosa della testa del pancreas.

L'operazione ebbe fine facendo il drenaggio del dotto epatico (*hepaticus drainage de Kehr*). Il tubo di drenaggio, fissato alla parete addominale, è innestato ad un altro tubo, che funzionando da sifone, conduce la bile in un recipiente posto ai piedi del letto. Non vi fu alcuna complicazione post-operatoria. Al 15° giorno la bile aveva ripreso il suo cammino fisiologico, attraverso il coledoco; in questo stesso spazio di tempo l'ittero era scomparso, le feci avevano ripreso il loro coloro normale, e le urine non contenevano più pigmenti biliari. Il 15 giugno, 40 giorni dopo l'operazione, il malato, che aveva aumentato in peso di 15 chilogrammi, lasciava l'ospedale completamente guarito.

Non è difficile ricostruire la storia di questo malato. Costui era effetto da un calcolo solitario del coledoco; diciamo calcolo solitario, poichè dalla operazione risulta che non ne esistevano altri nè nella cistifellea, nè nelle vie biliari. L'espulsione di questo calcolo aveva posto termine alle crisi dolorose della colica epatica, ma persisteva la sindrome itterica. Questa ultima fase della malattia era esclusivamenle dovuta al processo di pancreatite fibrosa, stenosante, che impediva lo scolo della bile nell'intestino. E' stato sufficiente di drenare il dotto epatico, d'incalanare verso l'esterno la bile per potere vincere la pancreatite fibrosa e rendere al coledoco la propria permeabilità.

ALTRE OSSERVAZIONI. — Innanzi di studiare nel loro insieme i rapporti tra le pancreatiti e la litiasi biliare è utile il riassumere diverse osservazioni che permetteranno di poter considerare la questione sotto differenti punti di vista.

Osservazione di Riedel (1). — Una donna, da lungo tempo affetta da coliche epatiche, da 6 mesi, in seguito ad una dolorosissima crisi, presentava un ittero assai intenso. Al disotto del fegato, aumentato di volume, si palpava un tumore di durezza lignea, della grandezza di un pugno. Credendo che la cistifellea fosse ripiena di calcoli, fu decisa l'operazione. Dopo aver separate le aderenze che riunivano il fegato, il piloro, il duodeno, si trova la cistifellea raggrinzita, piena di calcoli e si constata che il tumore, che a torto era

(1) DESJARDINS. *Etude sur les pancreatites*. Thèse, Paris, 1905.

stato interpretato come una colecistite calcolosa, altro non era che la testa del pancreas: *sclerosi ipertrofica del pancreas.*

Fu inciso il coledoco, grosso come un dito pollice e se ne estrassero tre calcoli, della grandezza di una nocciuola e tre della grandezza di un pisello. Praticata la colecistectomia, fu posto il drenaggio. I risultati post-operatori furono eccellenti. La malata dopo 20 giorni era guarita; dopo 6 mesi la tumefazione era diminuita di volume e un anno dopo non la si palpava più. Questa donna, ritornata in fiorente salute, era aumentata in peso di 15 chilogrammi.

Osservazione di Mayo Robson. — Una donna di 50 anni, che da diversi anni soffriva di coliche epatiche, negli ultimi mesi era stata colpita da crisi più intense e da ittero, senza remissione. Il vomito era frequente e la malata, abbattuta, era molto dimagrita. Fu allora operata e vennero estratti dal coledoco e dal dotto cistico 15 calcoli. La testa del pancreas si presentava come una grossa massa nodulare. Fu praticata un'anastomosi tra la cistifellea e il duodeno. L'opinione di Mayo Robson, condivisa dai colleghi che assistevano alla operazione, era che si trattasse di un neoplasma maligno della testa del pancreas. Ma erroneamente; poichè il tumore che a torto era stato considerato come un carcinoma del pancreas, altro non era che una *pancreatite cronica ipertrofica,* associatasi alla litiasi biliare. Ed infatti venne, senza incidenti, la guarigione; la malata andò aumentando di peso e 10 mesi dopo l'operazione godeva di una fiorente salute.

Osservazione di Quénu (1). — Una giovane donna che da 5 anni andava soggetta a coliche epatiche, seguite da ittero, da tre mesi trovavasi quasi continuamente inferma; presentava un ittero quasi permanente ed era dimagrita di cinque chilogrammi. La palpazione dell'addome era negativa. Quénu allora praticò la colecistectomia. La cistifellea conteneva due grossi calcoli; niente nel coledoco e nel dotto cistico.

La testa del pancreas indurita, aumentata di volume, *sclerosi ipertrofica del pancreas,* ostacolava lo scolo della bile. Il decorso post-operatorio fu normale; la bile passava per il drenaggio e un mese più tardi aveva ritrovato il suo corso verso l'intestino. La fistola biliare si richiuse e la malata, 72 giorni dopo l'operazione, era completamente guarita.

Osservazione di Kehr. — Si tratta di una donna che da 15 anni soffriva di crisi violente alla regione della cistifellea, accompagnate da vomito e da ittero. Da due anni queste crisi erano divenute più frequenti e la malata in tre mesi era dimagrita di 15 chili. Venne operata. Fu asportata la cistifellea, piccola, piena di calcoli, aderente all'epiploon. La testa del pancreas *dura come pietra* era affetta da pancreatite interstiziale

Il dotto cistico ed il coledoco non contenevano calcoli. Kehr fece il drenaggio del dotto epatico. Il decorso post-operatorio fu semplicissimo: i dolori cessarono, la malata guarì e riacquistò il suo peso normale. L'esame microscopico di un frammento della testa del pancreas, asportato durante l'operazione, confermò l'esistenza di un processo di *pancreatite cronica fibrosa,* che ostacolava lo scolo della bile.

2ª *Osservazione di Kehr.* — In una malata, che da qualche anno soffriva di coliche epatiche, le ultime crisi, dolorosissime, erano state seguìte da un intenso ittero, che da due mesi persisteva. Kehr, diagnosticata una obliterazione calcolosa del coledoco, opera; separa le aderenze tra la cistifellea e lo

(1) Quénu. Bulletin de la Soc. de Chirurgie, 1900, pag. 220.

epiploon e trova il pancreas aumentato di volume e duro come la pietra: *sclerosi pancreatica ipertrofica.*

Un calcolo che trovavasi nel coledoco fu fatto retrocedere, attraverso il dotto cistico, fino alla cistifellea che fu asportata ed il dotto epatico fu drenato. Sei settimane dopo la malata era completamente guarita.

3a Osservazione di Kehr. — Si tratta di una donna soggetta a coliche epatiche, accompagnate da ittero e da decolorazione delle feci. L'esame, previa narcosi cloroformica, permette di riscontrare vicino all'ombelico un tumore, duro, che sembra essere la testa del pancreas.

Kehr eseguisce l'operazione e asporta la cistifellea, che, dilatata e aderente al piloro, conteneva numerosi calcoli. Nel coledoco non viene trovato alcun calcolo. L'esplorazione del pancreas conferma che il tumore era la testa del pancreas, indurita e aumentata di volume. Questo processo adunque di *sclerosi pancreatica ipertrofica* impediva il passaggio della bile attraverso il coledoco. Fu drenato il dotto epatico e la guarigione avvenne senza incidenti. Tre mesi dopo la malata trovavasi in ottima salute.

I casi di pancreatite citati furono tutti accompagnati da calcoli, ritrovati durante l'operazione, sia nella cistifellea, sia nelle vie biliari. Esistono però altri casi, nei quali, *benchè non esistessero più calcoli nelle vie biliari,* pure la pancreatite, continuando la sua evoluzione, ostacolava il passaggio della bile attraverso il coledoco.

Nel nostro malato della sala Saint-Christhophe abbiamo potuto cogliere il momento di passaggio della pancreatite dalla fase calcolosa alla fase non calcolosa.

Infatti il coledoco era obliterato da un calcolo che fu espulso: ma nondimeno la pancreatite persistette fino a che non fu eseguita l'operazione. Un fatto analogo è citato da Körte, il quale aveva operato una donna di colecistectomia; però qualche tempo dopo l'operazione si manifestarono di nuovo dei dolori e l'ittero. Körte, dubitando di avere lasciato qualche calcolo nelle vie biliari, opera di nuovo — non trova alcun calcolo, ma constata che il pancreas è affetto da *sclerosi ipertrofica,* che ostacolava il passaggio della bile attraverso il coledoco. Dopo aver drenato il dotto epatico e avere così deviato il corso della bile per dodici giorni, sopravvenne la guarigione. La malata cinque anni dopo godeva sempre buona salute.

Osservazione di Mayo Robson. — Una donna sofferente di coliche epatiche, seguìte da ittero, entra in una casa di salute, onde essere operata. Durante la narcosi cloroformica si palpa, tra l'ombelico e il margine costale, una tumefazione, dura a contorni irregolari. Aperta la cavità addominale si trovano delle aderenze tra lo stomaco ed il fegato.

Il pancreas presenta una tumefazione che ha l'aspetto di un carcinoma. Erroneamente venne fatta una prognosi grave, poichè trattavasi di una *sclerosi ipertrofica.* Tre giorni dopo l'operazione la malata mangiava una cotoletta; quindici giorni dopo l'ittero era scomparso, e alla fine di qualche settimana la malata lascia la casa di salute in buono stato, nonostante la prognosi infausta dei quattro medici, che assistevano all'operazione. Quattro mesi più tardi godeva ottima salute e il tumore del pancreas era scomparso.

Queste osservazioni, che vi ho citate, ci permetteranno di esaminare nel suo insieme la questione dei rapporti tra le pancreatiti e le infezioni calcolose delle vie biliari.

II. — Sindrome pancreatico-biliare — Pancreatite stenosante e pancreatite ipertrofica.

Quasi tutte le osservazioni citate, ed altre ancora, sarebbero state classificate un tempo, come *ittero da obliterazione calcolosa delle vie biliari*. Le pancreatiti passavano inosservate e talora erano interpretate come carcinomi. Mercè i progressi della chirurgia delle vie biliari si potè studiarle più da vicino ed adesso sono sul punto di occupare un posto importante nel gruppo delle affezioni calcolose biliari.

Quénu e Duval (1) in un interessante lavoro pubblicato nel 1905 avevano raccolto 118 casi di pancreatite associata alla litiasi biliare. A questo numero io ho aggiunto una quindicina di casi.

Kehr, esplorando sistematicamente il pancreas durante tutte le operazioni da lui praticate sulle vie biliari, ha trovato che la pancreatite esiste il 33 % dei casi. Questa statistica dimostra quale sia la frequenza di questa associazione morbosa che, per abbreviazione, chiamerò *sindrome pancreatico-biliare*. Nel pancreas la lesione si localizza alla testa, lasciando indenne o quasi il rimanente di questa glandola. La testa del pancreas diviene cirrotica, fibrosa, e talora assume la *durezza della pietra*. Questa cirrosi ha quasi sempre tendenza all'ipertrofia; ipertrofia tale da costituire alla testa del pancreas un tumore duro, a limiti non ben netti, a superficie irregolare, nodulare, di aspetto, anche durante l'operazione, di un tumore maligno; anzi facilmente induce a questo errore diagnostico. Si tratta di un processo un po' speciale, sul quale merita di fermare la nostra attenzione. Nelle mie lezioni ho proposto di denominare queste pancreatiti col nome di *pancreatite stenosante* e *pancreatite ipertrofica* (exubérante). La pancreatite stenosante strozza, comprime o devia il coledoco (talora anche il canale del Wirsung) e ostacola lo scolo della bile e del succo pancreatico nell'intestino (sindrome pancreatico-biliare) La pancreatite ipertrofica è alla sua volta stenosante e di più costituisce un tumore, che può comprimere il duodeno. Se vogliamo citare degli esempi di questa varietà di pancreatiti non abbiamo che a riferirci alle osservazioni già menzionate. La testa del pancreas del nostro malato, affetto da pancreatite stenosante, era talmente dura che Gosset dovette pungerla onde assicurarsi se questa durezza fosse dovuta o no ad un calcolo. In uno dei casi di Riedel l'esame del malato aveva fatto riscontrare un tumore addominale « *duro come ferro, grosso*

(1) *Revue de chirurgie*, 1905.

come un pugno ». Questo tumore, che fu preso per la cistifillea contenente, calcoli, altro non era che la testa del pancreas (*pancreatite ipertrofica*). In un caso di Moorhof, la testa del pancreas aveva la grossezza di un piccolo pomo.

Kehr cita un caso in cui, durante l'operazione, la testa del pancreas alla palpazione dava la sensazione come della pietra. Mayo Robson e i suoi assistenti avevano diagnosticato come cancro (malattia mortale) ciò che altro non era che una pancreatite ipertrofica (malattia curabile). E così di seguito.

All'esame *istologico* di queste pancreatiti interstiziali ritroviamo delle lesioni sia parenchimatose, sia interstiziali, in proporzioni variabili (Riedel, Terrier, Legros, Desjardins, Quénu, Duval).

Opie ha segnalate le varietà seguenti: pancreatite interstiziale, cirrosi intralobulare, cirrosi intralobulare periacinosa. Ma, come ripeto, è del tutto notevole la tendenza di questo processo di pancreatite alla forma stenosante e ipertrofica.

La testa del pancreas può raggiungere un volume due e tre volte maggiore del normale. Tuttavia l'ipertrofia della glandola ha un limite; ad uno stadio più avanzato la fase ipertrofica può passare ad una fase atrofica.

Non mancano le ipotesi tendenti a spiegare il sorgere di queste pancreatiti durante il decorso della litiasi biliare. Il pancreas abbraccia il coledoco o per lo meno lo riceve in un solco scavato nella sua faccia posteriore; il coledoco ed il Wirsung sboccano accanto, o poco lungi, sul fondo dell'ampolla del Vater. Sono state allora formulate diverse ipotesi: l'una ammette che il tessuto pancreatico s'infetta per contiguità, per il contatto con il coledoco. Secondo un'altra l'infezione d'origine biliare o duodenale risalirebbe il canale di Wirsung fino al pancreas, come si osserva nelle infezioni ascendenti.

Tuttavia non bisogna credere che soltanto i calcoli del coledoco o dell'ampolla del Vater possano favorire lo sviluppo della pancreatite cronica. E' vero che dalla statistica di Quénu e Duval risulta che spessissimo la pancreatite coesiste con la presenza di calcoli del coledoco; però in un buon numero di casi il coledoco, l'orificio dell'ampolla del Vater sono liberi: i calcoli non si trovano che nella cistifellea; e talora, nonostante che siano stati espulsi, la pancreatite continua la sua evoluzione con tutte le sue conseguenze. Insomma la litiasi biliare, *qualunque sia la sua sede*, è capace alla lunga di determinare una pancreatite.

I calcoli del coledoco sono la più favorevole condizione di questa complicazione. Essi però non sono la sola causa; non bisogna trascurare lo stato più o meno settico o infettivo delle vie biliari (*infezione litiasica-biliare*). Ugualmente possiamo domandarci se una infezione, con punto di partenza dall'intestino, possa essere l'origine di una epato-pancreatite canalicolare ascendente, che da una parte determina la litiasi, dall'altra la pancreatite (Desjardins). La patogenesi di queste pancreatiti adunque non è ancora delucidata.

Sintomatologia. Diagnosi. — Indipendentemente da ogni teoria, quali sono i sintomi delle pancreatiti, come possiamo conoscerli? Il rispondere, non è sempre facile. Innanzi tutto ricordo che la pancreatite non si manifesta che in individui da lungo tempo sofferenti di litiasi biliare (Ripeto che in questo articolo non prendo in esame che le pancreatiti che accompagnano l'infezione litiasica-biliare). Questi malati da diversi anni soffrono di coliche epatiche, d'ittero, che, i più fortunati, vanno a curare a Vichy, a Carlsbad, a Vittel, a Contrexéville e altrove. Altri soffrono di colecistite calcolosa, da lungo tempo, accompagnata o no da ittero. Il nostro malato della sala Saint-Christophe da 18 mesi soffriva di coliche epatiche, violenti, ripetute. Un altro malato, che visitai insieme al dott. Pellereau, da 12 anni soffriva di coliche epatiche seguìte da ittero, e diverse volte nelle feci erano stati rinvenuti dei calcoli biliari. Questo stato aveva determinata una pancreatite ipertrofica, che

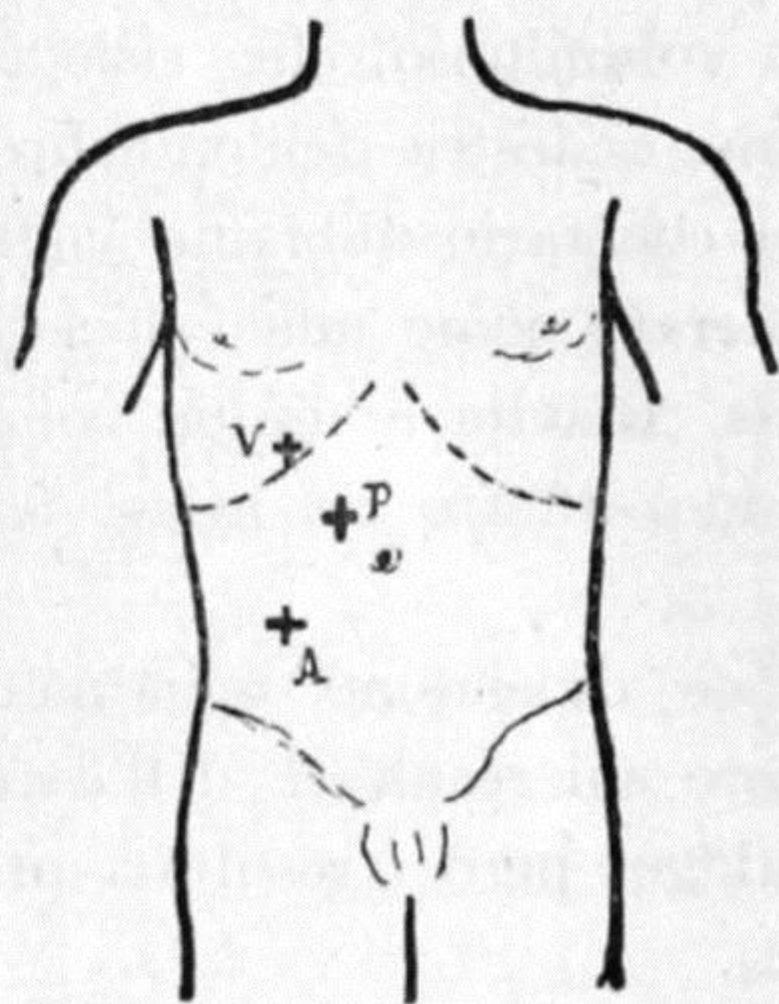



Fig. 4ª
A = regione dell'appendice; P = regione della testa del pancreas; V = regione della cistifellea.

al momento dell'operazione, eseguita dal Tuffier, aveva l'aspetto di un cancro della testa del pancreas. In alcuni individui colpiti da pancreatite, i sintomi della litiasi biliare (dolori, crisi epatiche, ittero più o meno prolungato) datavano da 7-12 anni, da 18 anni (Riedel), da 19 anni (Kehr). A parte dunque qualche eccezione, la pancreatite non sopravviene che quando la litiasi è di antica data.

E' assai raro che un episodio acuto annunzi l'entrare in iscena della pancreatite; spesso si svolge insidiosamente. Supponendo che sia dolorosa, è assai difficile di sapere quali sono i dolori imputabili ad essa, poichè il malato anteriormente ha sofferto i dolori propri alla litiasi. Supponendo che il dolore più intenso risieda in corrispondenza del punto pancreatico, cioè quattro o cinque centimetri al disopra e all'esterno dell'ombelico (figura 4) (regione pancreatica e del coledoco) non è sempre facile di sapere se questo dolore è imputabile alla pancreatite oppure a dei calcoli del coledoco.

In quanto all'ittero da ritenzione esso non fornisce alcun punto di appoggio per la diagnosi patogenetica; poichè questo ittero può essere dovuto ad un calcolo obliterante il coledoco o l'ampolla del Vater, senza che esista alcun processo di pancreatite; come pure ad una pancreatite stenosante, allorquando non esistono o non si trovano più calcoli nel coledoco o nell'ampolla del Vater. L'ittero adunque da ritenzione non ci fornisce alcun criterio diagnostico.

E' stato indicato come sintoma della pancreatite stenosante il dimagramento rapido di alcuni itterici. Sarebbe dovuto in parte all'obliterazione del canale di Wirsung ed al mancato flusso del succo pancreatico nell'intestino. Ciò è vero: però un tale dimagramento non è solamente l'appannaggio delle pancreatiti. Lo si osserva nel cancro della testa del pancreas, nell'obliterazione calcolosa a permanenza del coledoco ed io ne ho osservati due casi. Rimane il tumore dovuto alla pancreatite ipertrofica della testa del pancreas, tumore duro, doloroso, più o meno voluminoso, che risiede quattro o cinque centimetri al disopra e all'esterno, a destra dell'ombelico. Questa tumefazione non è un criterio diagnostico, al contrario abbiamo veduto come sia causa di errore. Sovente è stata considerata come una colecistite calcolosa od un carcinoma della testa del pancreas. Risulta adunque come la diagnosi sia difficile. Come conoscere se un individuo, affetto da litiasi biliare, è nello stesso tempo affetto da pancreatite?

La prognosi e la cura ne dipendono ugualmente. Per arrivare a porre questa diagnosi si era sperato sui resultati dell'esame delle urine, secondo i metodi di Sahli e di Cammidge: però i resultati preconizzati da questi autori sono insufficienti (Chauffard).

La glicosuria è estremamente rara.

L'esame chimico e microscopico delle materie fecali ci dà dei preziosi ed esatti criteri. Primieramente notiamo una *stearrea* notevole, dovuta al deficit pancreatico. Le feci contenenti sostanze grasse hanno un aspetto variabile. Talora sono dei piccoli ammassi untuosi, della grandezza di un pisello o di una nocciuola; talora le sostanze grasse galleggiano come piccole sfere di olio e aderiscono alle pareti del vaso; infine le feci indurite sono come intonacate di grasso. (Français).

René Gaultier, mio aiuto di laboratorio, in una serie d'interessanti lavori, ha dimostrata l'importanza capitale di questa stearrea. A mezzo dell'analisi quantitativa delle sostanze grasse contenute nelle feci, ha trovato che nei casi di deficit pancreatico, la loro utilizzazione si abbassa fino alla cifra del 15 % (eccezione fatta per le sostanze grasse emulsionate). La saponificazione delle sostanze grasse è considerevolmente diminuita. L'utilizzazione totale delle sostanze grasse è ancora minore quando il deficit biliare si associa al deficit pancreatico.

Nei due schemi di un esame microscopico delle feci si vede che nei casi di deficit biliare (figura 5) alle goccie di grasso si uniscono dei saponi di magnesia, dei cristalli aghiformi di acidi grassi, e rare fibre muscolari striate. Nei casi di deficit pancreatico (figura 6) mancano i cristalli di acidi grassi, i saponi (poichè manca il succo pancreatico che saponifichi le sostanze grasse); sono abbondanti le goccie di grasso neutro e le fibre muscolari striate.

Riguardo alla *prognosi* diciamo che l'associazione della pancreatite alla litiasi biliare è una complicazione talora temibile. Non mi occupo per il momento degli episodi acuti ai quali ho dato il nome di dramma pancreatico: mi occupo qui solamente della gravità inerente all'evoluzione progressiva delle pancreatiti in questione.

La pancreatite cronica colla sua evoluzione verso la forma fibrosa colpisce tanto l'escrezione quanto la secrezione del succo pancreatico.

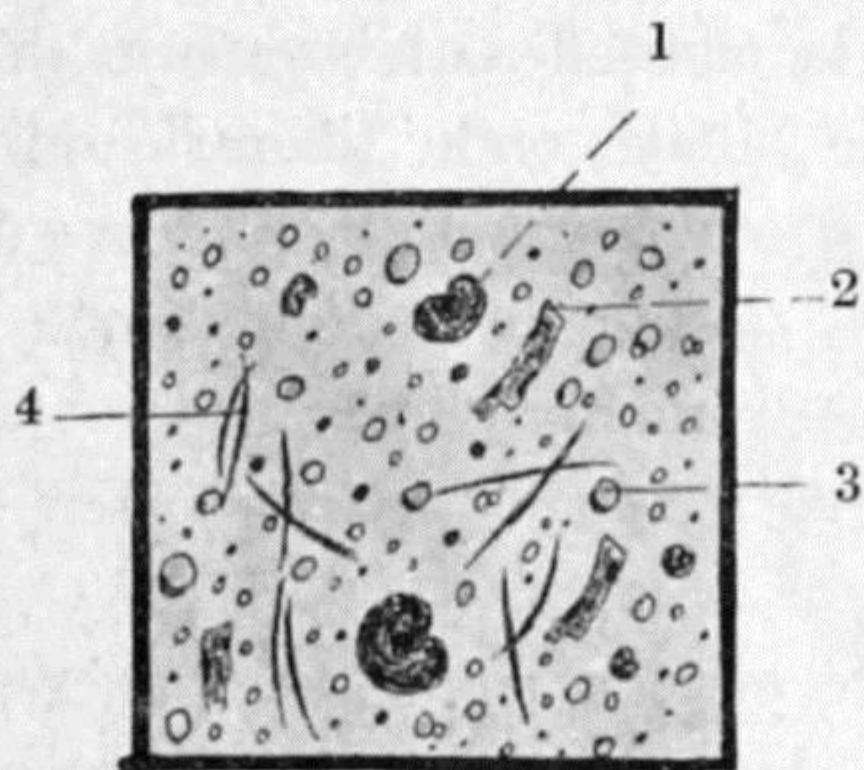



Fig. 5ª
Deficit biliare.
1 = saponi di magnesia; 2 = fibre muscolari striate; 3 = goccie di grasso neutro; 4 = cristalli aghiformi di acidi grassi.

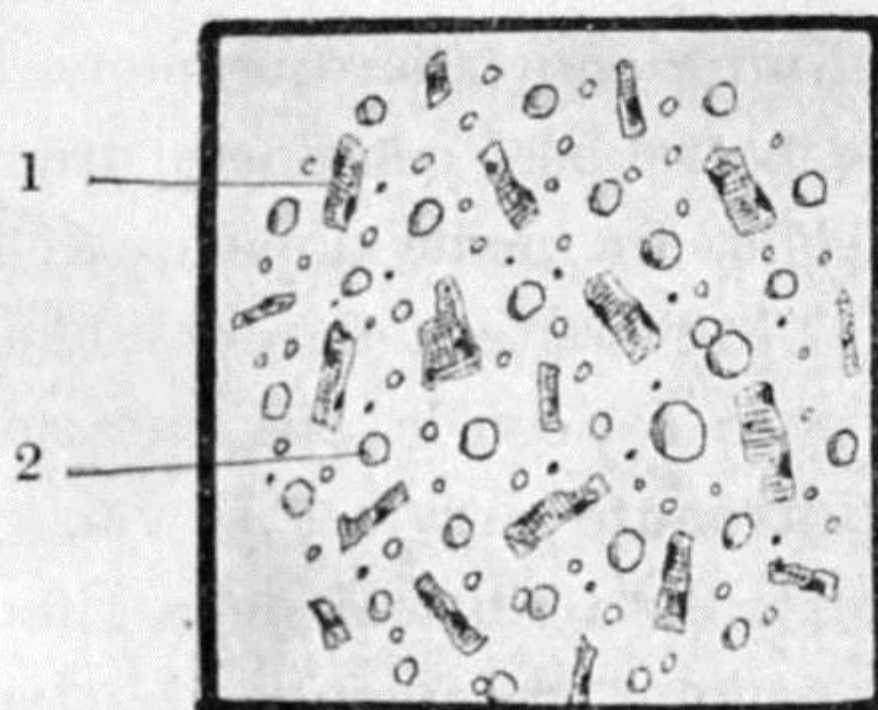



Fig. 6ª
Deficit pancreatico.
1 = fibre muscolari striate; 2 = goccie di grasso neutro.

Ne sopprime l'escrezione obliterando il canale di Wirsung, ne limita la secrezione estendendosi la sclerosi agli elementi glandolari non soltanto della testa della glandola, ma anche al resto di essa. Unendosi questo deficit pancreatico a quello biliare, con o senza angiocolite, abbiamo la *sindrome pancreatico-biliare* in tutta la sua estensione. L'ittero permanente e la stearrea sono i sintomi cardinali — si hanno inoltre dei disturbi gastrici e intestinali, anoressia, vomiti, coliche, diarrea fetida; la glicosuria è assai rara; la febbre non è costante; — talora manifestansi delle emorragie (epistassi, porpora); il dimagramento è considerevolissimo. Il malato, cachettico, rassomiglia tanto più ad un canceroso, quanto più spesso si cade in errore riguardo alla natura del tumore, che può esistere nella regione pancreatica. La morte pone fine a questo stato.

Il tumore risultante dalla pancreatite ipertrofica può determinare delle complicazioni che possono traviare il pensiero diagnostico: così, quando com-

prime il duodeno, causa dei sintomi che ricordano assolutamente quelli della stenosi del piloro.

Cura. — L'intervento chirurgico è la sola cura applicabile alla pancreatite fibrosa, satellite dell'infezione litiasica biliare. Un malato affetto da un tempo più o meno lungo da attacchi di litiasi (colecistite, coliche epatiche, ittero), che ha seguito ogni cura medica, che ha percorso le diverse stazioni balnearie, ove ha fatto delle cure bene appropriate, che dimagrisce, che vede persistere i sintomi con uguale intensità e tenacità, che presenta ittero permanente, stearrea, deficit pancreatico; che dimagrisce continuamente; un malato in tale stato deve essere operato senza indugio. Tutto è da guadagnare non temporeggiando.

L'aspettare troppo alla lunga, equivale ad esporre il malato, sia ai terribili accidenti del dramma pancreatico, sia alla cachessia pancreatico-biliare.

Non ritorno sull'operazione: ricordo solamente che il chirurgo non deve occuparsi della lesione del pancreas. Asporta la cistifellea, laboratorio di calcoli e d'infezione biliare; esplora le grandi vie biliari, onde liberarle dei calcoli che potrebbero contenere, drena il dotto epatico (*hepaticus drainage*) e devia così la bile. In media dopo qualche settimana, questa deviazione di una bile nociva è sufficiente a dare dei resultati veramente meravigliosi.

A poco a poco la bile riprende il suo corso fisiologico attraverso il coledoco, ridivenuto pervio e si versa nell'intestino.

Frattanto i sintomi della ritenzione biliare e della ritenzione pancreatica si attenuano e scompaiono. L'ittero dileguasi, le urine non contengono più pigmenti biliari, le feci non presentano più stearrea, sono normali; lo stato generale migliora. In qualche settimana, in qualche mese il malato, ritornato in salute, ritrova il peso primitivo perduto. Infine, fatto rimarchevole, la *sclerosi* del *pancreas retrocede*, ed il tumore pancreatico diminuisce e finisce per scomparire. Insomma la pancreatite ipertrofica e stenosante guarisce mercè il *drenaggio provvisorio che deriva all'esterno la bile nociva, capace in un modo qualsiasi, di mantenere e attivare la cirrosi del pancreas.*

Tale è il complesso che costituisce una delle più belle questioni medico-chirurgiche che io conosca!

III. — **Il dramma pancreatico. Citosteatonecrosi. Emorragie pancreatico-duodenali.**

Il dramma pancreatico. — Lo studio precedente è stato rivolto alle pancreatiti fibrose croniche, che, associate all'infezione litiasica biliare, evolgono lentamente verso la sindrome pancreatico-biliare. Però durante il decorso di esse, talora in un periodo che apparentemente non desta alcuna inquietudine ed in individui momentaneamente non itterici, scoppiano *improvvisa-*

mente degli accidenti terribili, il più sovente mortali. Il malato è preso da dolori atroci localizzati alla regione ombelicale, all' epigastrio, agli ipocondri. Questi dolori terribili, dilanianti, sono accompagnati da vomiti, da prostrazione, da tendenza alla sincope. L' iperestesia addominale è generalizzata, la constipazione assoluta; nulla l' emissione di gas. Di fronte a un tale stato si pensa ad una peritonite acuta, ad un avvelenamento, alla perforazione dello stomaco o del duodeno o della cistifellea, ad un' appendicite, ad una occlusione intestinale acuta. Niente di tutto ciò. Si tratta di un episodio al quale ho dato il nome di *dramma pancreatico*, per bene distinguerlo da tutto ciò che può somigliargli. Infatti, sia all'operazione, sia all'autopsia, non si trova nè una peritonite, nè una perforazione di un organo, nè un'appendicite, nè una occlusione dell'intestino, ma degli *isolotti bianchi come goccie di cera*, testimoni anatomici del dramma; isolotti di necrosi del tessuto adiposo, ai quali si uniscono spesso delle emorragie pancreatico-peritoneali, lesioni consecutive all'esplosione di una pancreatite acuta, impiantatasi su di una pan-

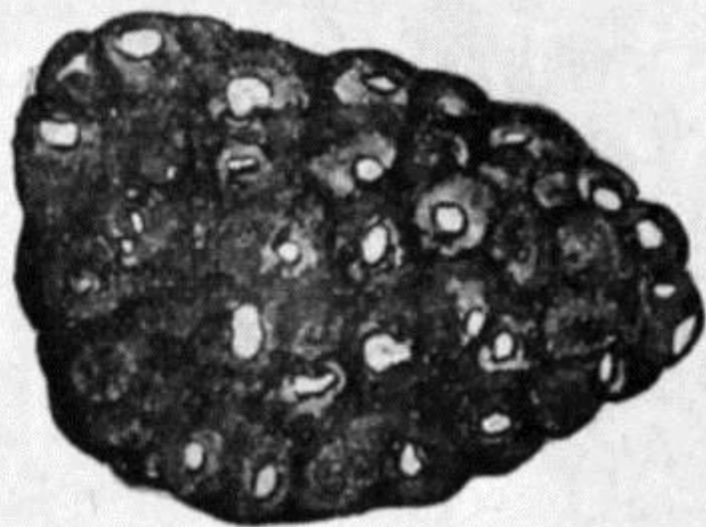



Fig. 7ª
Citosteatonecrosi dell'epiploon.

creatite cronica. La litiasi biliare non è indispensabile per l'evoluzione di questi accidenti; però, fedele al piano propostomi, contemplo soltanto i casi in cui l'infezione litiasica biliare e la pancreatite trovansi associate. Prima di delineare il quadro clinico del dramma pancreatico, è utile di conoscere i suoi principali testimoni anatomici: la citosteatonecrosi e l' emorragie pancreatico-peritoneali.

Citosteatonecrosi. — Durante l' operazione o nell'autopsia di un individuo colpito dal dramma pancreatico, sempre si trovano nella cavità peritoneale degli isolotti di un bianco spiccante, che è stato paragonato al latte coagulato o alle macchie di cera (*taches de bougie*). Questi isolotti sono leggermente sporgenti, hanno la dimensione di una testa di spillo o di una lenticchia: talora in numero discreto e disseminati, talora numerosi e più o meno confluenti. La figura n 7 è la fotografia di un pezzetto di epiploon (di una donna colpita dal dramma pancreatico e operata da M. Marion) sul quale si osservano questi isolotti bianchi di citosteatonecrosi. Essa può riscontrarsi nella superficie o in pieno spessore del pancreas, dell' epiploon, del mesenterio, delle frangie epiploiche, nel tessuto adiposo sottoperitoneale ed anche

nel mediastino (pleura, pericardio). Non si tratta di degenerazione grassa, ma di *necrosi* del tessuto adiposo, che Hallion ha nominata *steatonecrosi* e che io chiamo, e dirò il perchè, *citosteatonecrosi*. La genesi è stata studiata da Hallion: si ha un primo stadio di *steatolisi* (stadio di sdoppiamento) ed uno stadio di steatonecrosi. La grossa goccia di grasso, normalmente contenuta nella cellula adiposa si trasforma in cristalli di acidi grassi o in saponi insolubili. Gli acidi grassi formano nella cellula dei cristalli disposti a pennello oppure unendosi ai sali di calce formano un sapone insolubile che, come massa omogenea, occupa tutta la cellula; allora il protoplasma cellulare è decalcificato.

Trasformatasi così la cellula adiposa, sia in cristalli di acidi grassi, sia in sapone insolubile, notiamo un fatto, non meno importante, la disparizione del nucleo, che è *morto*, che non si colora più. Ecco la ragione che mi fa proporre a questo processo il nome di *citosteatonecrosi*.

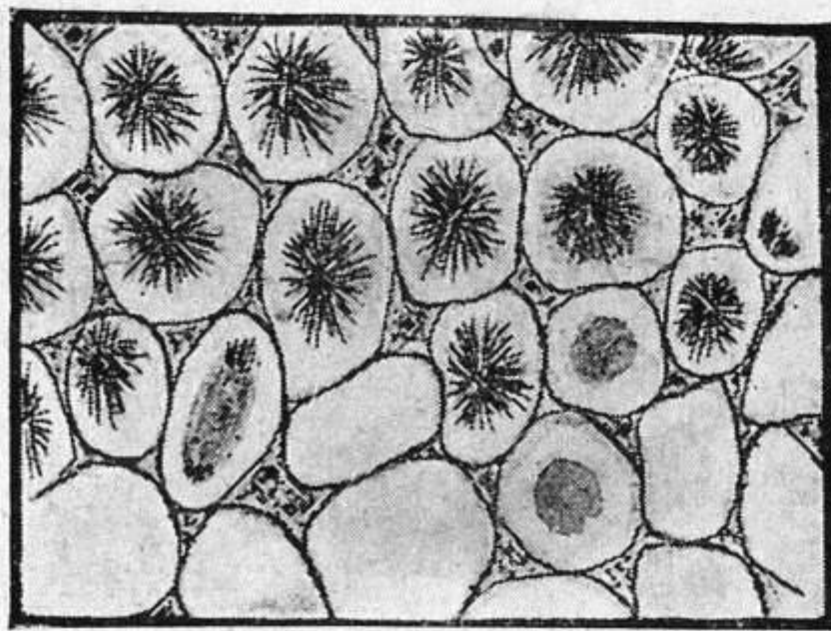



Fig. 8ª
Citosteatonecrosi.

Si ammette che la steatolisi e la citosteatonecrosi siano dovute alla diffusione del succo pancreatico all'esterno, avendo la steapsina la proprietà di sdoppiare i grassi, in acidi grassi e in glicerina. Le numerose e variate esperienze di Opie e Langerhans hanno riprodotto negli animali la steatolisi e la citosteatonecrosi. Ma quale sia la causa della diffusione del succo pancreatico nell'uomo colpito da pancreatite, come possa la steapsina determinare la citosteatonecrosi in seno ai tessuti, particolarmente quello adiposo della cavità toracica, è difficile a determinare. La morte non è dovuta a questi pochi isolotti di citosteatonecrosi disseminati nel pancreas e nel tessuto adiposo peritoneale, e neppure ad una peritonite, *poichè non vi è peritonite* e non si trovano traccie di una infezione peritoneale; i polinucleari mancano nei focolai di citosteatonecrosi (1).

(1) Con ciò non vogliamo negare la possibilità d'infezioni durante il decorso delle lesioni che descriviamo. Infatti in qualche caso furono ritrovate delle pancreatiti suppurate e degli ascessi della testa del pancreas. Nella statistica di Quénu e Duval, su 111 casi di pancreatite associata alla litiasi biliare, contiamo 12 casi di suppurazione (1:10). I calcoli risiedevano sia nella cistifellea, sia nell'ampolla del Vater, sia nella testa del

Alcuni hanno attribuita la morte in questi casi all' azione del succo pancreatico sul plesso solare, altri al riassorbimento della tripsina diffusasi. A parte ogni teoria possiamo dire che clinicamente la prognosi della citosteatonecrosi constatata durante l' operazione è estremamente grave.

Emorragie pancreatico-duodenali. — Il dramma pancreatico oltre alla citotesteatonecrosi ha come testimone anatomico l' emorragie del pancreas e del peritoneo. La citosteatonecrosi in un buon numero di casi esiste senza essere accompagnata da emorragie; mentre queste sempre sono accompagnate da essa. All'apertura della cavità addominale spesso scola un liquido sanguinolento. I focolai emorragici, circoscritti o diffusi, superficiali o profondi possono occupare il pancreas, i tessuti ad esso vicini, il tessuto cellulare sottoperitoneale, l'epiploon, il mesentere, il tessuto adiposo perirenale. Non si tratta di emorragie del pancreas diffusesi qua e là, ma esiste un ematoma del pancreas, un ematoma dell' epiploon, del mesentere, del tessuto sottoperitoneale, ecc.

Queste emorragie espressamente le ho nominate *pancreatico-peritoneali*, onde distinguerle da alcune emorragie del pancreas che si associano alla suppurazione, alla gangrena, alla litiasi pancreatica e che sono raggruppate con un' altra varietà, sotto il nome generale di pancreatite emorragica.

Le emorragie pancreatico-peritoneali del dramma pancreatico non sono dovute ad un processo infettivo, poichè non troviamo traccie d'infezione. La causa è da ricercarsi in un processo chimico, tossico, dovuto alla tripsina, fermento pancreatico che digerisce le sostanze proteiche e le pareti vascolari. Per conseguenza la steapsina e la tripsina deviate dalle loro vie fisiologiche e versate nella cavità peritoneale determinano una digestione anormale e atipica del tessuto adiposo e vascolare del pancreas, del peritoneo e suoi annessi. Dall'azione nociva e combinata dei fermenti pancreatici risulta la necrosi delle cellule adipose, la necrosi vascolare, la citosteatonecrosi e l'emorragie. La vera causa della gravità della prognosi e della morte ci sfugge ed io seguendo la mia abitudine non formulo alcuna ipotesi.

Osservazioni. — Riassumerò qualche osservazione di casi di citosteatonecrosi sola e associata all'emorragie. (Wiener (1) ha raccolto 26 casi di citosteatonecrosi senza emorragie pancreatico-peritoneali).

---

pancreas. In 3 di questi 12 casi alla suppurazione univasi la citosteatonecrosi; in altri 3, citosteatonecrosi ed emorragie pancreatico-peritoneali.

I malati colpiti da suppurazione, da emorragie, da citosteatonecrosi, sono tutti morti, nonostante l'intervento chirurgico; mentre 4 dei malati colpiti soltanto da suppurazione e da citosteatonecrosi guarirono in seguito all'operazione.

La *gangrena* del pancreas è da temersi; essa è rapida, estesa; dovuta probabilmente all'azione di anaerobi; abitualmente accompagna il processo suppurativo.

(1) Wiener. New-York medical Journal, 1903.

Caso di Thayer. — Un uomo che da 16 mesi soffriva di coliche epatiche accompagnate da ittero, è colpito improvvisamente da sintomi aventi l'aspetto di una *peritonite acuta.* Dolori acuti all'epigastrio e all'ipocondrio sinistro, collasso, morte dopo 36 ore. All'autopsia non si trova peritonite, ma la citosteatonecrosi, il pancreas voluminoso, la cistifellea contenente più di *100* calcoli, il coledoco obliterato, nella porzione terminale, da un calcolo.

Caso di Fraenkel. — Una donna di 48 anni che aveva sofferto di coliche epatiche seguite da ittero, è colpita improvvisamente da fenomeni acuti: dolori violenti, vomiti, timpanismo dell'addome, simulante una *peritonite da perforazione.* La malata muore 5 giorni dopo. All'autopsia non si trovano traccie di peritonite, ma trovasi la citosteatonecrosi del pancreas e degli epiploon. Dei calcoli erano contenuti nella cistifellea ed uno nell'ampolla del Vater.

Il dramma pancreatico che ha come testimonio anatomico i focolai di citosteatonecrosi è quasi sempre mortale: su 26 casi raccolti da Wiener, uno solo, mercè l'intervento chirurgico, ha avuto esito favorevole. Riassumo questo caso. Si trattava di una donna colpita improvvisamente da dolore violento all'epigastrio, propagantesi agli ipocondri e alla regione dorsale, nausea senza vomito, costipazione. Due giorni dopo i dolori sono più intensi, il ventre è iperestesico; volto pallido, ansioso; polso 125, temperatura 38°.5. Si pensa ad una peritonite, ad una colecistite, ad un'appendicite, e si opera. Non si trova nulla di tutto ciò, ma citosteatonecrosi, pancreatite, colecistite ed un grosso calcolo che ostruisce il dotto cistico. La cistifellea viene asportata, esplorate le vie biliari, posto un drenaggio.

I sintomi si attenuano rapidissimamente; 18 giorni dopo l'operazione la malata era guarita.

Riassumerò adesso qualche caso di emorragie pancreatico-peritoneali associate alla citosteatonecrosi. La maggior parte di questi fatti vanno sotto il nome di pancreatite emorragica acuta. Ma considerandoli attentamente si vedrà che si tratta di un episodio acuto svoltosi durante il decorso di una pancreatite cronica.

Caso di Dobreauer. — Un individuo, che presenta una leggiera colorazione itterica, di notte, bruscamente, è colpito da intensi dolori periombelicali; vomito biliare; ritenzione delle feci e dei gas; polso piccolo, aritmico; temperatura normale. Diagnosticata una *occlusione intestinale,* si opera. Non si trovano traccie di occlusione ma delle emorragie della regione pancreatica. Il paziente muore. All'autopsia si trovano dei focolai di citosteatonecrosi in tutto il tessuto cellulare sottoperitoneale, focolai emorragici del pancreas, calcoli biliari nella cistifellea e nel coledoco.

2° Caso di Dobreauer (1). — Un uomo sofferente da 6 giorni di dolori vivissimi all'addome, soprattutto alla regione ombelicale, ha dei vomiti ed i sintomi di una *occlusione intestinale.* Viene operato e si trova, non un'occlu-

(1) Lenormand e Lecéne. *Pancréatite aiguë hémorragique avec stéatonécrose disséminée.* Paris, 1906.

sione intestinale, ma dei numerosi focolai di citosteatonecrosi nel grande epiploon. Il pancreas è aumentato di volume. Il malato soccombe il giorno dopo. All'autopsìa. oltre alla citosteatonecrosi si trovano emorragie multiple sottoperitoneali. Il pancreas, duro, voluminoso è infiltrato di focolai di necrosi grassa; è circondato da numerosi focolai emorragici. Nella cistifellea e nel coledoco si trovano dei calcoli.

3° Caso di Dobreauer. — Un uomo è colpito da dolori violenti all'addome, da nausee; l'epigastrio è teso e doloroso; il polso accelerato; la temperatura 39°.5.

Diagnosticata una pancreatite acuta emorragica, si procede all'operazione. L'epiploon è gremito di focolai di citosteatonecrosi; il pancreas è aumentato di volume; il malato muore con dei sintomi di bronco-polmonite. All'autopsia si trovano numerosi di focolai citosteatonecrosi, particolarmente nell'epiploon e nel mesocolon trasverso. Il pancreas è circondato da emorragie, la cistifellea contiene un centinaio di piccoli calcoli.

Caso di Halsted. — Un uomo è colpito da vivo dolore all'addome, da nausea. L'epigastrio, i giorni seguenti, è sensibilissimo. Si pensa all'esistenza di calcoli biliari, e si opera. All'apertura della cavità addominale scola un liquido sanguinolento e si trova nell'epiploon una quantità d'isolotti di citosteatonecrosi. I tessuti peripancreatici sono infiltrati di sangue. Il paziente soccombe.

L'autopsia, eseguita da Opie, mostra che il pancreas, aumentato di volume è sede di emorragie; focolai di citosteatonecrosi sono disseminati nel tessuto adiposo di tutta la cavità peritoneale. L'ampolla del Vater contiene un piccolo calcolo biliare.

Caso di Borg e di Ehrenpreis (1). — Una giovane donna è inviata all'ospedale, con diagnosi di *appendicite.* Due giorni innanzi era stata colpita improvvisamente da vivo dolore all'addome e da vomiti. Il polso è appena percettibile. M. Marion, chiamato d'urgenza, in serata opera. All'apertura del peritoneo scola un liquido siero-sanguinolento. Non si trova appendicite, ma alla vista di un pezzetto di epiploon coperto di macchie ceree, che sporgeva dalla ferita chirurgica, M. Marion diagnostica una pancreatite. La malata muore All'autopsia si trovano focolai di citosteatonecrosi di un bianco spiccante, disseminati da per tutto (epiploon, mesenterio, ecc.) persino nei tessuti sottopleurali.

La testa del pancreas, assai aderente agli organi vicini è dura, ipertrofica. La coda del pancreas è rappresentata da una poltiglia nerastra, sanguinolenta. La cistifellea contiene 6 grossi calcoli. Riassumendo: processo emorragico acuto, citosteatonecrosi durante il decorso di una pancreatite cronica.

Caso di Bunting (2). — Un uomo preso improvvisamente da dolori intensissimi all'epigastrio, da meteorismo, cade in collasso — si opera, ma non si trova la supposta occlusione intestinale. Il malato muore. All'autopsia si trovano focolai di citosteatonecrosi alla base del mesenterio; il pancreas disseminato di emorragie, presenta una sclerosi interstiziale. Si trovano calcoli nella cistifellea, nel dotto cistico, nell'ampolla del Vater.

Le osservazioni riassunte, concernenti tutti individui già sofferenti di litiasi biliare, chiaramente dimostrano quale sia la gravità del dramma pancreatico: pancreatite, steatonecrosi ed emorragie.

---

(1) Bulletin de la Société anatomique, 1907, pag. 168.
(2) Bulletin of the John Hopkin's Hospital, 1906.

Su 36 osservazioni raccolte da Lonormand e Lecène (1) si contano solamente 6 casi di guarigione dovuti ad un intervento chirurgico precoce.

Riassumo uno di questi casi (Hahn). Un uomo, che qualche anno avanti aveva avuto una colica epatica, improvvisamente è colpito da dolori violenti all'addome, da vomito continuo, constipazione assoluta. Il ventre è meteorico, la regione che trovasi tra l'ombelico e l'appendice xifoidea è tesa, dolorosissima. Si diagnostica una necrosi del pancreas, con riserva riguardo ad una occlusione intestinale acuta. Si fa un'incisione sottombelicale che permette lo scolo di un liquido emorragico abbondante: e lo stesso si ottiene con una incisione sopraombelicale. Si trovano numerosifo colai di citosteatonecrosi nelle frangie epiploiche, nel mesentere e nel peritoneo parietale. I testimoni anatomici della pancreatite erano così sotto gli occhi. Le due incisioni vengono drenate. Due giorni dopo il malato ha una scarica, poi i dolori scompariscono. La guarigione è completa.

Sintomi - Diagnosi - Cura. — Cammin facendo abbiamo indicati i sintomi e la diagnosi del dramma pancreatico, per cui non insisterò più a lungo. E' certo che a prima vista tutto c'induce a diagnosticare una peritonite acuta con o senza perforazione di organi (stomaco, duodeno, cistifellea), oppure una occlusione intestinale acuta. L'improvviso scoppio dei sintomi, l'intensità dei dolori addominali, il vomito, l'angoscia, la tendenza al collasso sono molteplici sintomi onde arrivare alla diagnosi.

Nondimeno *bisogna pensare alla pancreatite, al dramma pancreatico*: occorre fare un'inchiesta scrupolosa onde sapere se il malato ha sofferto di litiasi biliare, causa frequente della pancreatite. Il malato è itterico? è stato itterico? ha avute delle coliche epatiche? Inoltre bisogna ricercare accuratamente la sede principale del dolore, della difesa muscolare, la quale, in caso di pancreatite, trovasi sopratutto nelle vicinanze dell'ombelico, un poco al di sopra e a destra.

Ed in fine, di fronte alla situazione descritta, anche quando la diagnosi. è indecisa, è nostro dovere di ricorrere senza indugio, all'intervento chirurgico. E' vero che si corre l'alea di commettere un errore di diagnosi; ma che importa l'errore, se la vita del malato è salvata? Supponendo che erroneamente sia stata diagnosticata una peritonite da perforazione di un organo (stomaco, duodeno o cistifellea), un'appendicite, un'occlusione intestinale acuta, l'errore stesso sarà proficuo al malato, poichè in ogni caso l'intervento chirurgico era indicato. E nel caso che si tratti realmente del dramma pancreatico, l'operazione sarà stata la sola probabilità di salvezza per il paziente. Del resto fin dal principio dell'operazione la diagnosi viene precisata; il liquido sanguinolento che scola dalla ferita, le macchie di cera, che vediamo sull'epiploon o altrove, ci accertano che il pancreas è in giuoco. Bisogna allora drenare il pancreas, drenare la cavità peritoneale. Se si ha la fortuna di giungere in tempo, è lecito sperare in un brillante successo operatorio.

(1) Le osservazioni della memoria di Lenormand e Lecène riguardano complessivamente tutte le pancreatiti emorragiche; non limitano gli autori la questione alle pancreatiti associate alla litiasi biliare.

IV. – Considerazioni concernenti il cancro del pancreas, il cancro dell'ampolla del Vater e la litiasi pancreatica.

Qualunque sia la parte che spetta alla litiasi biliare, e quella che spetta alla pancreatite, è certo che l'associaziazione di questi due fattori favorisce l'esplosione del dramma pancreatico. Malgrado ogni teoria, tale è il fatto brutale, del quale abbiamo tracciato la storia.

Io mi sono dimandato se lesioni di ordine differente che determinano ritenzione biliare e pancreatica possano favorire il dramma pancreatico, se non nella sua pienezza, almeno in una forma attenuata.

Il cancro della testa del pancreas, ad esempio, oblitera quasi costantemente il coledoco, frequentemente il canale di Wirsung, d modo che ne risulta una sindrome pancreatico-biliare. E' permesso di supporre che tali condizioni etiologiche possono essere favorevoli all'esplosione del dramma pancreatico. Niente di tutto ciò. Io ho potuto raccogliere 45 casi di cancro della testa del pancreas, confermato dall'autopsia: mai i malati sono morti in seguito al dramma pancreatico; mai si è constatata all'autopsia la citosteatonecrosi o l'emorragie pancreatico-peritoneali... Ciò dimostra che il coledoco e il Wirsung possono essere obliterati da un carcinoma della testa del pancreas, che si può essere esposti alla sindrome pancreatico-biliare durante parecchi mesi, senza che mai scoppi la terribile complicazione del dramma pancreatico.

Lo stesso dicasi per il cancro dell'ampolla del Vater. Questa lesione provoca sovente l'obliterazione del coledoco e del Wirsung, quasi come un calcolo biliare fermatosi nell'ampolla. Abbiamo ritenzione biliare e pancreatica, sindrome pancreatico-biliare. Ebbene, in 11 casi, che ho riuniti, mai è stata ritrovata all'autopsia nè la pancreatite ipertrofica o stenosante, nè la citosteatonecrosi, nè l'emorragie pancreatico-peritoneali. I malati muoiono per il loro cancro, mai sono colpiti all'improvviso dal dramma pancreatico. Ci troviamo di fronte ad una situazione assai paradossale della quale non so affatto rendermi conto.

Analoghe riflessioni mi sono suggerite dalla litiasi pancreatica. Sono sorpreso dal fatto che dei calcoli pancreatici possono obliterare l'ampolla de Vater, causare ritenzione biliare e pancreatica senza provocare nè la citosteatonecrosi, nè l'emorragie pancreatico-peritoneali. L'ittero è menzionato in tre casi di litiasi del pancreas. Nel caso di Lazarus, un calcolo trovasi nell'ampolla del Vater (compressione del coledoco e del Wirsung). In un caso di Gould risulta dall'operazione che dei calcoli pancreatici erano innicchiati nella testa del pancreas e nell'ampolla del Vater (compressione del coledoco e del Wirsung). In qualche caso di litiasi del pancreas furono constatate all'esame microscopico delle feci, fibre muscolari intatte, cristalli di acidi grassi e steatorrea (Clark, Gould). Ciò sembra accennare ad una certa insufficienza pancreatica, ma niente più.

Una sola volta, in un caso di litiasi pancreatica segnalato da von Simpson io trovo riportati i sintomi e le lesioni del dramma pancreatico. Il malato colpito da violenti dolori all'addome e all'ipocondrio, da constipazione assoluta in tre giorni morì nel collasso. All'autopsia si trovò: la litiasi pancreatica, focolai di citosteatonecrosi nel mesentere e nelle frangie epiploiche. *Però, fatto interessantissimo, la cistifellea era piena di calcoli.*

Concludendo, in tutti i casi che ho potuto riunire di cancro della testa del pancreas, di cancro dell'ampolla del Vater, di litiasi pancreatica, *un solo caso ho trovato* in cui sia scoppiato il dramma pancreatico, ed in *questo caso appunto era presente l'infezione litiasica* BILIARE.

Questi sono i fatti — mi guardo bene dal fare alcuna teoria: — io constato.

II.

DALL'ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DI ROMA
(Prof. A. BIGNAMI)

La piopneumocolecistite

Studio clinico e batteriologico,

per il dott. N. PENDE, aiuto negli ospedali di Roma,
docente di patologia speciale medica.

Al presente lavoro han dato motivo due casi clinici, da me osservati e studiati nell'ospedale di San Giovanni Laterano, nel reparto del prof. Amico Bignami.

Esiste una forma di colecistite acuta, della quale anche i trattatisti più moderni e più competenti delle malattie delle vie biliari, non fanno alcun cenno Tale forma è caratterizzata dalla produzione, nell'interno della cistifellea, di un essudato purulento gassoso. Si può dunque parlare, in questi casi, di empiema gassoso della cistifellea o di colecistite purulenta gassosa: e per servirci di una terminologia già usata in processi morbosi analoghi sviluppati a carico di altre cavità, ad esempio nel piopneumotorace, potremo anche designare questa affezione col nome di piopneumocistifellea o piopneumocolecistite.

Sebbene io non dubiti punto che fatti simili siano stati già da altri osservati, pure ho creduto utile uno studio clinico e batteriologico dei miei casi, sembrandomi che questa forma morbosa, oltre che assai rara, fosse meritevole, sia dal

punto di vista clinico che etiologico e patogenetico, di un posto a parte nel vasto capitolo delle colecistiti.

Osservazione I. — C..... P....., di anni 74: ha fatto 8 figli bene, nessun aborto. Due anni fa ebbe una polmonite sinistra che guarì dopo circa 4 mesi. Dieci mesi fa soffrì per circa 2 mesi accessi febbrili quotidiani, che duravano 3 o 4 ore, insorgendo con lieve brivido, e reclinando con sudore, senza accompagnarsi nè con dolori addominali nè con ittero. Ricorre ora all'ospedale, perchè da 8 giorni ha febbre, tosse, inappetenza, debolezza generale.

All'esame obbiettivo, praticato il 24 agosto 1906, giorno d'ingresso dell'inferma nel reparto, non si rilevò altro di notevole che un enfisema polmonare diffuso, con leggero catarro bronchiale. Nulla a carico del cuore. Temperatura normale. Assenza di elementi anormali nell'urina. Il 30 agosto l'inferma accusa un dolore localizzato all'ipocondrio destro e all'epigastrio, che l'obbliga al decubito supino, esagerandosi nel decubito laterale. Contemporaneamente la temperatura si eleva a 38°.6, continuando, con oscillazioni notevoli, per circa 24 ore, e rimettendo per crisi. All'esame dell'addome si riscontrò: difesa muscolare notevole e dolore intenso, anche alla palpazione leggera, su tutto l'ipocondrio destro, con un massimo del dolore alla pressione sul margine esterno del muscolo retto. In questo punto si palpava un corpo piriforme, a massimo diametro verticale, che in alto si continuava con l'ottusità epatica, estendendosi in basso per circa 6 centimetri e in larghezza per circa 4 centimetri. Il tumore presentava superficie liscia, resistenza dura, e mobilità con i movimenti respiratori. La percussione dava suono completamente ottuso.

Il 2 settembre, cioè 2 giorni dopo, il dolore e la difesa muscolare erano alquanto diminuiti: temperatura massima 37°.1.

L'inferma resta apiretica fino al 5 settembre: il tumore dell'ipocondrio destro non è sensibilmente modificato.

Il 6 l'inferma accusa di nuovo dolore intenso al punto cistico, e la temperatura sale lentamente, raggiungendo circa 38°.6 e cadendo per crisi dopo 36 ore. Contemporaneamente la tumefazione appariva aumentata di circa il doppio, ed erano ridivenuti intensi il dolore e la difesa muscolare: notavasi, oltre a ciò, un fatto nuovo, cioè una sonorità timpanica su tutta la tumefazione, la quale continuava a sentirsi bene al disotto del margine epatico, colla sua forma sferoidale, e spostabile coi movimenti respiratori.

Per questa ragione credetti poter escludere che la sonorità stessa fosse dovuta a intestino interposto tra il tumore e la parete addominale, e misi in rapporto questo cambiamento del suono da ottuso in timpanico con una eventuale formazione di gas in seno alla raccolta liquida racchiusa nell'interno della cistifellea. La diagnosi di una affezione della cistifellea, e più precisamente, di una raccolta liquida nell'interno della medesima, risultava molto verosimile in base a tutta la storia clinica.

Il giorno 8 l'inferma, dopo poche ore d'apiressia, ebbe un nuovo accesso febbrile fino a 39°.1, dopo di che la febbre assunse un decorso continuo remittente, accompagnandosi a brividi e sudori intercorrenti.

Il 10 l'inferma fu affidata al chirurgo, con la diagnosi di empiema gassoso della cistifellea. L'operazione fu praticata nel reparto del prof. Mazzoni, ed eseguita dal dott. D'Alessandria: mediante semplice anestesia locale, fu fatta una incisione della parete addominale, tra le fibre del retto di destra: aperto il peritoneo si vide su-

bito la cistifellea, grossa quanto una grossa arancia, aderente leggermente al margine epatico soprastante, ma libera dalla parete anteriore dell'addome, e spostabile con i movimenti respiratori. Fissata la vescichetta alle pareti, seduta stante fu praticata l'incisione di essa, dalla quale sfuggì abbondante quantità di gas e pus biancogiallastro, diffluente, di odore putrido *sui generis*. Le pareti della cistifellea erano notevolmente ispessite: nel suo interno, dopo il vuotamento completo del pus, non si rinvennero calcoli: però, sondando il dotto cistico, si avvertì la sensazione come di un corpo di consistenza calcarea incuneato ed ostruente il canale; ma i tentativi fatti non riuscirono ad estrarre, neppure nei giorni successivi, alcun calcolo. La mucosa della cistifellea si mostrò congesta, edematosa, ma senza tracce di ulcerazione o di sfacelo. Il giorno seguente all'operazione, i sintomi locali e la febbre erano scomparsi. Nelle medicature successive si notò soltanto una lentezza nel processo di granulazione del cavo ascessuale: il fondo appariva coperto da uno strato d'aspetto lardaceo, e per molti giorni non si riuscì a modificarne l'aspetto, nonostante i ripetuti raschiamenti, le cauterizzazioni, le applicazioni di tintura iodica. Però alla fine si ottenne la cicatrizzazione, e dopo circa un mese l'inferma lasciò l'ospedale.

Ricerche batteriologiche sul pus. — All'esame microscopico il pus risultò costituito da pochi leucociti fortemente alterati, e in prevalenza da un detrito granuloso amorfo. In mezzo a questo l'esame a fresco mostrava un grandissimo numero di microrganismi, in cui si potevano distinguere dei cocchi isolati o riuniti in catene, dei bacilli corti, leggermente mobili, dei bacilli più lunghi e più grossi, immobili.

Sui preparati coi comuni colori d'anilina si vedono: in prevalenza cocchi riuniti per lo più a due, di forma rotondeggiante o più o meno allungata, e privi di capsula, o riuniti in corte catenelle di 5-6 elementi; un gran numero di filamenti lunghi e sottili, più o meno ramificati e formanti per lo più grossi accumuli o intrecci, in cui i singoli filamenti sono strettamente stipati tra loro: alcuni di questi filamenti mostrano, lungo il loro percorso, dei punti più intensamente colorati con tratti più sottili e più pallidi;

bacilli corti, a estremità arrotondate, delle dimensioni del coli bacillo: questi bacilli sono abbastanza numerosi;

infine rari bacilli grossi, quasi quanto il bacillo carbonchioso, a estremità leggermente arrotondate, privi di capsula.

Nei preparati del pus colorati col metodo di Gram, restano colorati tutti i suddetti microrganismi, ad eccezione dei bacilli corti, dell'aspetto del bacterium coli.

Col pus raccolto asetticamente si praticano culture su gelatina e su agar in aerobiosi: collo stesso pus si fanno anche culture anaerobiche, servendosi del procedimento Liborius-Veillon, del processo di Buchner, dell'apparecchio di Botkin e di un tubo per culture anaerobiche in presenza dell'idrogeno di costruzione mia e del collega dott. Viviani.

Con questi mezzi si riesce ad isolare i seguenti microorganismi:

1. Un bacillo, anaerobio facoltativo, della forma e delle dimensioni del bacterium coli, dotato di scarsa mobilità, non resistente al Gram. Questo bacillo cresce facilmente sui comuni terreni culturali, anche alla temperatura ambiente (18°-20°).

La cultura in brodo semplice s'intorbida notevolmente dopo 24 ore: l'intorbidamento persiste indefinitamente, sebbene al fondo del tubo si depositi un sedimento grigio-biancastro polverulento abbondante. Dopo alcuni giorni alla superficie del brodo si forma un sottile velo biancastro facilmente decomponibile se si agita

il tubo di cultura. Questo tramanda odore fecaloide intenso. La reazione del brodo non è modificata. Reazione dell'indolo positiva.

La cultura in latte, dopo 24 ore, mostra una coagulazione in grossi fiocchi: l'odore e la reazione del latte diventano acidi.

Sull'agar a becco di flauto, si ha rapidaformazione di una patina umida lucente a riflessi madreperlacei, a margini abbastanza regolari, lungo tutta la linea di seminagione.

Sull'agar per infissione, si ha abbondante sviluppo di gas, che spacca la colonna di agar. Le colture su agar tramandano odore fecaloide.

Su gelatina per infissione, si ha una cultura a chiodo; colla testa assai prominente e la tige costituita da colonie biancastre grosse quanto una testa di spillo, serrate tra loro. La gelatina non è liquefatta: lungo tutta la linea d'infissione si notano numerose bolle di gas.

Sulla superficie della patata il bacillo produce dopo 24 ore, una patina spessa, lucente, umida, grigiastra.

Le inoculazioni di questo microrganismo nelle cavie e nei conigli non danno alcun risultato.

2. Un cocco anaerobio facoltativo, il quale cresce però più rigogliosamente in anaerobiosi che in aerobiosi. Questo microrganismo, coltivato nel brodo, si presenta per lo più in forma di diplostreptococco, a catenelle abbastanza lunghe, risultanti di coppie di cocchi sferici o alquanto allungati, più grandi degli elementi dello stafilococco piogene. Invece, nelle culture su agar a becco di flauto, prevale la disposizione a diplococchi. Non si vede mai una capsula attorno alle singole coppie. Questo microrganismo resiste bene al Gram, e si colora facilmente coi comuni colori d'anilina.

Nel brodo semplice, a 37°, produce, dopo 24 ore, intorbidamento discreto: nei giorni successivi il brodo ridiventa limpido, mentre al fondo del tubo si forma un deposito bianco fioccoso, che si disgrega facilmente agitando il tubo, e intorbida di nuovo uniformemente il liquido soprastante. La cultura non tramanda alcun odore.

Nel latte il microrganismo si sviluppa piuttosto scarsamente, senza produrre coagulazione nè modificare la reazione del mezzo nutritivo.

Sull'agar a becco di flauto a 37° si ha scarso sviluppo di colonie puntiformi grigio biancastre rotondeggianti, omogenee: se la seminagione è abbondante, si ha striscia continua biancastra, sottile, trasparente.

Sulla gelatina sia in superficie che per infissione non si ha alcuno sviluppo. Anche sulla patata lo sviluppo è nullo.

Le inoculazioni del microrganismo in cavie e conigli riescono negative.

3. Un bacillo strettamente anaerobio, che si presenta in forma di bastoncelli diritti, lunghi da 4 a 6 μ, spessi poco meno del bacillo del carbonchio, ad estremità tagliate nettamente o leggermente arrotondate, isolati o riuniti in articoli brevi; i bacilli sono immobili, privi di capsula, facilmente colorabili coi comuni colori di anilina, e resistenti al Gram, a condizione di non spingere troppo la decolorazione.

Le culture in aerobiosi di questo bacillo riescono negative nei primi tentativi d'isolamento dagli altri germi anzidescritti, soprattutto dal diplostreptococco, dal quale è assai difficile separarlo. Isolato in cultura pura, e dopo molti passaggi successivi, il bacillo si adatta a crescere anche in aerobiosi, però soltanto nel latte, non nel brodo nè sui mezzi solidi.

Le culture anaerobiche su agar semplice alle Liborius-Veillon dànno luogo, dopo 24 ore, a 37°, a uno sviluppo abbondante di colonie grosse quanto una testa di spillo, giallobrune, con un centro compatto e un contorno irregolare, granuloso, provvisto di numerose propaggini filamentose. L'agar è spaccato in diversi sensi da abbondante sviluppo di gas: la cultura tramanda odore fecaloide intenso.

Nella gelatina alla Liborius-Veillon, a 22°, si ha sviluppo assai lento, dopo 8-10 giorni, di colonie, le quali appaiono un po' più grosse, più regolarmente rotondeggianti di quelle descritte per l'agar, col contorno granuloso, come risultante di un intreccio fitto di filamenti marginali. La gelatina non è liquefatta. In vicinanza delle colonie si nota qualche bolla di gas.

Le colonie sviluppate in superficie sull'agar e sulla gelatina sono meno numerose, ma non offrono caratteri differenziali notevoli dalle colonie suddescritte.

L'aggiunta di glucosio 1 % all'agar e alla gelatina rende lo sviluppo del bacillo più rigoglioso e più abbondante lo sviluppo di gas.

Nel brodo semplice, glucosato e glicerinato il bacillo si sviluppa bene: dopo 24 ore a 37°, si ha intorbidamento leggiero del brodo, e formazione all'estremità inferiore del tubo di cultura, di un deposito biancastro aderente alle pareti, al di sopra del quale il liquido resta leggermente torbido anche nei giorni successivi.

La cultura tramanda odore fecaloide.

Le culture in latte dànno sviluppo abbondantissimo dei bacilli, talchè questo sembra il miglior mezzo nutritivo. Il latte coagula rapidamente in grossi fiocchi, i quali sono poi frammentati dall'abbondante sviluppo di gas. La reazione diviene fortemente acida.

Sulle patate non si ottiene alcuno sviluppo.

In tutti i mezzi culturali su esposti il bacillo non dà luogo alla formazione di spore.

L'inoculazione sottocutanea della brodocultura in due conigli, produce la morte di uno di essi dopo due giorni. All'autopsia non si riscontra nulla di notevole nel sito d'inoculazione, ma liquido emorragico nelle cavità pleuriche, congestione con emorragie puntiformi nel timo, polmonite del polmone sinistro. Preparati fatti col succo polmonare e col sangue del cuore dimostrano l'esistenza di scarsi bacilli, privi di capsula.

La brodocultura inoculata nel sottocutaneo di due cavie non dà alcun risultato. Invece due altre cavie inoculate nel peritoneo muoiono rispettivamente dopo 48-56 ore. All'autopsia si riscontrano le intestina impaccate da un essudato fibrinoso ricco di bollicine di gas. La milza è leggermente ingrandita. Preparati dell'essudato peritoneale e del succo splenico ci mostrano la presenza dei bacilli inoculati.

Riassunto dell'osservazione I.

Si tratta dunque di un empiema gassoso della cistifellea, probabilmente dovuto a occlusione calcolosa del dotto cistico.

Il precedente anamnestico di accessi febbrili quotidiani di breve durata, di cui l'inferma aveva sofferto per circa due mesi, deve molto verosimilmente interpretarsi come una febbre intermittente epatica, dovuta alla infezione della vescichetta biliare, che esisteva forse latente da parecchio tempo.

Lo sviluppo però della colecistite purulenta gassosa è avvenuto acutamente sotto i nostri occhi, annunziato da febbre e dolore acuto nel punto cistico ed epigastrico, con difesa muscolare nella regione della cistifellea: contemporaneamente si è manifestata la tumefazione della medesima, con tutti i caratteri clinici di una raccolta liquida endocistica. Il primo sospetto diagnostico è che si tratti di un'idrope acuto della cistifellea, dato il fatto che, dopo l'accesso febbrile iniziale della durata di circa 24 ore, la febbre cade quasi al normale e per 5 giorni si ha remissione anche dei sintomi locali. Al 6° giorno la percussione della cistifellea fa rilevare una risonanza timpanica. Il giorno seguente l'inferma accusa di nuovo dolore intenso all'ipocondrio destro, con aumento della difesa muscolare: la temperatura si eleva, e diviene continua remittente, fino al momento dell'operazione. In questa 2ª fase della malattia la diagnosi di una raccolta piogassosa della cistifellea era giustificata, oltre che dal complesso dei sintomi che facevano pensare a un processo suppurativo, anche dalla considerazione che la formazione di gas nell'interno della cistifellea non poteva accompagnarsi se non con un essudato purulento. L'operazione confermò, come si è visto, la diagnosi.

Quanto al risultato dell'esame batteriologico, esso dimostra ad evidenza il polimicrobismo dell'infezione biliare.

Come risulta dai caratteri su esposti per ciascun microrganismo, abbiamo isolato:

1° un bacillo non differenziabile dalla varietà comune del colibacillo;

2° un diplostreptococco, il quale può forse, fino a un certo punto, avvicinarsi all'enterococco di Thiercelin; ma, come fa bene osservare il Nobécourt nel suo lavoro sugli streptococchi intestinali, la varietà di forma e di cultura degli streptococchi isolati dall'intestino normale o patologico, non è tale che si possano segnare dei limiti netti tra i differenti tipi descritti dagli autori (*streptoc. enteritis* d'Hirsch-Libmann, *enteroc. proteiformis* di Thiercelin, *streptoc. coli gracilis, streptoc. brevis* di Escherich, *microc. ovalis* di Escherich, *diploc. intestinalis major* o *minor* di Turel e Lanz);

3° un bacillo anaerobico, che per le sue proprietà morfologiche e culturali non è differenziabile dal *bacillus perfringens*, isolato per la prima volta da Veillon e Zuber, in un caso d'appendicite, e poi ritrovato frequentemente anche nell'intestino normale.

Non è stato possibile coltivare i filamenti, resistenti al Gram, e abbondanti nel pus, come abbiamo sopra esposto: probabilmente, a giudicare dall'aspetto morfologico, trattasi di una *streptotrix*, di cui non possiamo, per la mancanza di culture, valutare il potere patogeno nel nostro caso. Quanto agli altri tre microrganismi, i primi due non si sono mostrati virulenti per gli animali d'esperimento; il terzo invece virulentissimo e capace di produrre, inoculato nel sottocutaneo, una setticemia rapidamente mortale e inoculato nel peritoneo, una peritonite ad essudato fibrinoso e schiumoso, per produzione di bollicine di gas, per quanto possa dubitarsi che la

formazione del gas fosse un fatto postmortale. Oggidì si comincia a valutare l'importanza di questi germi anaerobi dell'intestino, i quali, abitualmente saprofiti, possono a un dato momento acquistare una virulenza tale, da produrre processi gangrenosi assai gravi, come si è visto, ad es., in molti casi di appendicite gangrenosa acutissima rapidamente letale per la grande tossicità dei veleni secreti da questi microrganismi.

Nel nostro caso, nasce dunque il sospetto che spetti a questo bacillo, da noi isolato, la parte più importante nella patogenesi del processo morboso. La produzione del gas commisto con la raccolta purulenta potrebbe essere effetto della vegetazione di questo bacillo, sebbene anche il colibacillo possa essere di ciò incriminato: ma è da considerarsi che nei casi di colecistite purulenta da colibacilli finora osservati, non è stata notata la formazione di un empiema gassoso. D'altra parte, invece, è noto che il *bacillus perfringens* è oggi identificato dagli autori con il *bacillus aerogenes capsulatus* di Welch-Fränkel, o meglio col *granulobacillus immobilis* di Grassberger e Schattenfroh, che molti tendono a considerare come il capostipite della specie precedente, trovato in molti casi di ascessi e flemmoni gassosi, ed anche nell'intestino dei cadaveri (Lindenthal, Howard), ed in una cistifellea contenente un calcolo e liquido chiaro e viscido (Rist). E' probabile dunque che questo stesso bacillo o una sua varietà sia stato probabilmente in associazione cogli altri germi isolati, l'agente dell'empiema gassoso da noi osservato.

Osservazione II. — T... F..., di anni 65, donna di casa. Ha avuto soltanto un aborto di 4 mesi, nessun figlio. Pare che in passato andasse soggetta a coliche analoghe a quelle di cui si lagna presentemente: però, da 10 anni, non ne soffriva più. Ora da 4 giorni, in seguito a forti dispiaceri, dice di avvertire dolori che insorgono ora all'ipocondrio destro ora al sinistro, e di qui s'irradiano a tutto l'addome ma specialmente ai reni e alle spalle. I dolori si accompagnano con vomito di liquido giallastro e amaro. Queste sofferenze durano continuamente da 4 giorni, subendo solo attenuazioni di breve durata. Si sente molto debole. Inappetenza e intolleranza gastrica assoluta. Alvo chiuso. Fin dall'inizio le coliche si sono accompagnate a leggiere elevazioni febbrili.

Esame obbiettivo. — Tinta brunastra della cute. Facies alquanto stupida. Adinamia generale notevole. Sensorio un po' ottuso.

Lingua con patina grigiastra spessa, secca; gengive fuligginose, alito fetido.

Pupille ristrette, la destra più della sinistra, e rigide. Gli arti superiori sono animati di tratto in tratto da scosse cloniche brevi, rapide. I riflessi patellari sono assai vivaci. Nulla di notevole a carico del torace. Lieve aumento dell'ottusità cardiaca così a destra come a sinistra: toni assai deboli; polso regolare, ma vuoto. Milza non ingrandita. Il fegato presenta il limite superiore normale: il margine inferiore non può esplorarsi, perchè in corrispondenza di tutto l'ipocondrio destro esiste difesa muscolare notevole e dolore intenso alla palpazione, la quale fa rilevare una resistenza dura, rotondeggiante, bernoccoluta, leggermente spostabile coi movimenti respiratorii. La percussione sulla tumefazione è ottusa, e l'ottusità si continua con l'ottusità epatica. La tumefazione non si raggiunge dalla regione renale destra, la quale è anche indolente come la sinistra. L'urina è però scarsa e contiene discreta

quantità di albumina e qualche cilindro ialino. L'esame ginecologico fa rilevare tumori rotondeggianti duri, multipli, a carico del corpo dell'utero. L'inferma ha febbre irregolarmente intermittente, oscillante fra 37.5 e 38.

Il concetto diagnostico che ci formammo, in base ai sintomi raccolti, fu quello di uno stato di intossicazione probabilmente uremica, e di una affezione acuta concomitante, probabilmente un'infezione della vescichetta biliare.

L'inferma entrò nel reparto il 17 ottobre 1906. Fino al 20 non si rilevò altro sintoma degno di nota: il vomito, dopo i primi due giorni, divenne più raro; invece persistevano sempre intensi e continui i dolori all'ipocondrio destro, ed una costipazione ostinata. L'esame obbiettivo praticato il 21 fece rilevare modificazioni notevoli a carico della tumefazione esistente nell'ipocondrio destro. La stessa si presentava notevolmente aumentata, in modo da scendere col suo polo inferiore tre dita al disotto dell'ombellicale trasversa; di forma sferoidale, di consistenza duro-elastica a superficie regolare, dolentissima alla palpazione, sempre leggermente spostabile coi movimenti respiratorii. La percussione sul tumore diede risonanza timpanica. Contemporaneamente si osservava un leggiero subittero delle congiuntive. La temperatura non presentava che leggiere elevazioni irregolari al disopra della normale. Per l'esperienza acquistata nel caso precedente, supposi anche in questo trattarsi d'una raccolta piogassosa della cistifellea, e pensai quindi affidare l'inferma al chirurgo. Prima di poter procedere all'operazione passarono altri 5 giorni, a causa del rifiuto opposto dall'inferma a sottoporsi ad un atto operativo. Durante il qual tempo lo stato generale si aggravò, nonostante la temperatura restasse quasi normale, e divenne a poco a poco più manifesto un ittero leggiero delle congiuntive e della cute. Il 27 ottobre s'incise, mediante semplice anestesia locale, e previa fissazione della cistifellea alle pareti addominali, fatta in un primo tempo, una vasta raccolta piogassosa della medesima; l'incisione diede esito a grande quantità di gas di odore fecaloide, e di pus giallo-rossastro diffluente, in mezzo a cui si scorgevano piccoli grumi di feci giallastre. Insieme con questo materiale escono dalla cistifellea una trentina di calcoli, alcuni della grossezza di una nocella, altri più piccoli, faccettati, rosso-bruni, riconoscibili come calcoli di colesterina e pigmenti biliari. Vuotata alla meglio la cistifellea, si scorse nell'angolo inferiore della sacca un piccolo orificio da cui faceva ernia la mucosa intestinale.

Dopo l'operazione l'inferma visse ancora circa 10 giorni, durante i quali essa si mantenne in uno stato di ebetudine che passò alla fine in un vero coma nel quale avvenne la morte.

All'autopsia si trovò: cuore marantico; noduli di bronco-polmonite terminale nei due polmoni; fegato diminuito di volume, a superficie di taglio grossolanamente granulosa e di colorito giallastro, con i dotti biliari intra ed extraepatici dilatati, ma senza lesioni evidenti d'angiocolite acuta. Cistifellea distesa a pareti molto spesse, aderenti all'angolo colico destro, con ulcerazione dell'aderenza stessa e formazione di una fistola bimucosa; nell'interno della vescichetta si trovano ancora calcoli biliari. Il cistico è obliterato e quasi scomparso per la dilatazione enorme della cistifellea; l'epatico e il coledoco sono pervii in tutta la loro lunghezza. Milza atrofica, aderente agli organi vicini. Rene destro granuloso, piccolo; rene sinistro piccolo ma idronefrotico, con atrofia notevole della sostanza renale. Questa idronefrosi è dovuta alla compressione dell' estremità inferiore dell' uretere, fatta da fibriomiomi multipli interstiziali e sottosierosi esistenti nell' utero, la massima parte dei quali calcificati.

Ricerche batteriologiche del pus. — Il pus si mostrò costituito da corpuscoli disfatti, e in prevalenza da un *detritus* granuloso amorfo, contenente numerosi microrganismi. Preparati colorati allestiti con questo pus dimostrarono la presenza di scarsi cocchi riuniti in lunghe catenelle; piccoli cocchi riuniti in coppie, o tetradi, o in ammassi di forma irregolare; numerosi batteri delle dimensioni del *bacterium coli*, discreto numero di filamenti lunghi variamente intrecciati e formanti degli ammassi, e infine rari bacilli grossi quanto il *bacillus anthracis*, a estremità leggermente arrotondate, privi di capsula. Col metodo di Gram restano colorati tutti i suddetti microrganismi ad eccezione dei bacilli dell'aspetto del *coli*.

Col pus diluito in brodo semplice, si praticano culture aerobiche e anaerobiche. Si riesce così ad isolare i seguenti microrganismi:

1° Un bacillo presentante i caratteri morfologici e culturali del *bacterium coli* (varietà comune): questo bacillo non è virulento per gli animali d'esperimento.

2° Un cocco presentante i caratteri morfologici e culturali dello stafilococco albo. Neanche questo microrganismo produce effetti dannosi negli animali nei quali viene inoculato.

3° Uno streptococco, che si presenta in forma di catenelle di 10-12 elementi rotondeggianti, separati tra loro da intervalli regolari; gli elementi sono di dimensioni alquanto disuguali, del diametro medio di 0.7 μ, completamente immobili, resistenti al Gram, privi di capsula. Si coltivano egualmente bene in aerobiosi e anaerobiosi.

La cultura in brodo semplice, a 37°, s'intorbida leggermente, ma il liquido, già dopo 24 ore, si rischiara, mentre al fondo si depositano dei grumi biancastri, i quali mediante agitazione del tubo, si dissolvono e intorbidano di nuovo rapidamente il liquido. Nel latte si ha coagulazione in grossi coaguli, con separazione abbondante di siero. Nell'agar a becco di flauto si notano, dopo 24 ore, scarse colonie puntiformi biancastre, trasparenti, rotonde, simili a gocciole di rugiada.

Sulla gelatina a becco di flauto lo sviluppo a 20° è assai lento e scarso: le colonie hanno lo stesso aspetto che sull'agar: la gelatina non è liquefatta.

Questi caratteri fondamentali bastano per avvicinare il microrganismo al gruppo dello streptococco piogene, che comprende, come si sa, un numero grandissimo di varietà.

Questo streptococco si dimostrò virulentissimo per il coniglio. Inoculato sotto l'orecchio alla dose di 1 cmc. di brodo-cultura, dopo 24 ore l'animale muore. Nel sito d'inoculazione si trova soltanto un leggero edema della cute, e al disotto di questa, scarso liquido sieroso ricco di streptococchi.

La milza, il fegato, i reni appaiono notevolmente congesti. Dal sangue del cuore si coltiva lo streptococco inoculato.

4° Un bacillo strettamente anaerobio, tozzo, spesso poco meno del bacillo carbonchioso, a estremità leggermente arrontondate, ben colorabile coi comuni reattivi, resistente al Gram, privo di capsula, immobile, non sporigeno.

Si sviluppa rapidamente nei tubi di agar alla Veillon-Liborius, spaccando rapidamente l'agar per abbondante sviluppo di gas. La cultura tramanda odore di acidi grassi.

Sulla gelatina in profondità si sviluppa più lentamente: la comparsa delle colonie e con queste lo sviluppo di bolle di gas comincia verso il 10° giorno, a 18°-20°. Le colonie sull'agar e sulla gelatina si presentano come piccoli punti giallo-bruni, che a piccolo ingrandimento si presentano formati da un centro omogeneo, opaco,

rotondo o ellittico, e da un contorno di propaggini filamentose variamente intrecciate tra loro. La gelatina si liquefà lentissimamente. L'aggiunta di glucosio 1 % all'agar e alla gelatina rende lo sviluppo delle colonie e la formazione di gas assai più rigogliosa.

In brodo semplice, o glicerinato, o glucosato, a 37°, si ha rapido intorbidamento con deposito al fondo del tubo di un sedimento biancastro viscido. La cultura tramanda odore di acido butirrico.

Il latte si coagula dopo 24 ore, con separazione di siero limpido abbondante: i coaguli sono frammentati da formazione di gas.

Sulla patata in superficie lo sviluppo è nullo.

Sull'agar e sulla gelatina a becco di flauto, lo sviluppo è scarso, e si hanno colonie isolate dello stesso aspetto di quelle che si sviluppano sugli stessi mezzi, in profondità. I bacilli coltivati nel brodo e nel latte presentano dimensioni maggiori che negli altri mezzi culturali.

La brodo-cultura inoculata sia sotto la cute, che nella cavità peritoneale di conigli e cavie, non dà alcun risultato.

Per i caratteri su descritti è difficile distinguere nettamente questo bacillo dal *bacillus perfringens* di Veillon e Zuber. Il risultato negativo dell'inoculazione negli animali potrebbe spiegarsi con l'attenuazione rapida che subisce la virulenza di questo bacillo, dopo isolato dall'organismo.

Riassunto dell'osservazione II.

Quest'osservazione differisce dalla precedente per la minore nettezza della sindrome clinica della colecistite, essendosi, come si è visto, associati i sintomi di una autointossicazione uremica e forse anche epatica, con quelli della raccolta piogassosa della cistifellea. Lo stato di grave tossiemia, che condusse poi l'inferma a morte, spiega anche la poca entità della reazione termica, nonostante l'enorme raccolta di pus contenuta nella cistifellea. Anche in questo caso il decorso dell'empiema gassoso attraversò due fasi, nella prima delle quali si poteva essere autorizzati semplicemente alla diagnosi di calcolosi infetta della cistifellea, diagnosi resa mal sicura dal predominare, nel quadro clinico, dei sintomi uremici: per esempio, il vomito frequente si poteva attribuire così bene all'affezione biliare come all'uremia. La diagnosi fu messa su basi più solide quando comparve un subittero delle congiuntive, e contemporaneamente la tumefazione situata in corrispondenza della cistifellea, aumentò di volume e mostrò risonanza timpanica circoscritta alla stessa zona occupata dal tumore biliare, e come questo spostabile negli atti respiratori.

In questo caso l'operazione dimostrò, insieme con una enorme quantità di calcoli biliari, l'esistenza di una fistola colecistocolica. Senonchè faccio subito rilevare che di questa perforazione della cistifellea non c'era stato, prima dell'operazione, alcun segno tale da richiamare l'attenzione. Per quanto concerne il reperto batteriologico, esso consiste nella presenza del *bacterium coli*, dello stafilococco albo,

di uno streptococco e del *bacillus perfringens.* Se si aggiunge dunque, per questo secondo caso, la presenza dello stafilococco albo, la somiglianza del reperto batteriologico con quello dell'osservazione precedente, è completa. Questo fatto ci fa supporre che anche i microrganismi ritrovati nel primo caso erano provenuti nella cistifellea dall'intestino per via ascendente, ipotesi del resto confermata dal reperto, spesso ottenuto, nelle ricerche sul microbismo biliare, degli stessi germi esistenti nel tubo intestinale.

Quanto all'importanza patogena dei microrganismi nel secondo caso, facciamo notare la grande virulenza dello streptococco isolato: riguardo alla parte presa dal *bacillus perfringens* e dagli altri germi nella produzione della raccolta piogassosa, valgono le stesse considerazioni fatte a proposito del primo caso.

Conclusioni.

La piopneumocolecistite è una forma clinica di colecistite purulenta, la quale ha dei caratteri clinici e batteriologici a sè, per cui merita di occupare un posto nosografico speciale nel capitolo così vasto della infezione biliare.

Per quanto riguarda l'etiologia e la patogenesi, fondandoci sui fatti osservati, possiamo dire che, allo stesso modo come in tutti gli altri casi di raccolte piogassose, la formazione del gas dipende da speciali microrganismi, sopratutto anaerobi, come il bacillo di Welch-Fränkel, il vibrione settico di Pasteur, il bacillo dell'enfisema maligno di Wicklein, il bacillo aerogene necrosante di Schupfer, ma anche da microrganismi aerobi, come il colibacillo, il *proteus,* il bacillo settico di Légros, il bacillo settico e lo streptobacillo gassogene di De Gaetano; così anche nell'empiema gassoso della cistifellea troviamo, come produttori dell'infezione, incriminabili sopratutto il bacillo di Welch-Fränkel o almeno un bacillo non ben differenziabile dal medesimo, e il colibacillo.

Con ciò non voglio disconoscere l'importanza coadiuvante che possano aver avuto nella genesi del processo morboso lo streptococco esistente nel primo caso, lo streptococco e lo stafilococco albo esistenti nel secondo. Sappiamo anzi che spessissimo i bacilli gassogeni si associano agli streptococchi e agli stafilococchi nella produzione dei flemmoni gassosi.

Io stesso ho isolato, in un vasto ascesso gassoso della natica, il *bacterium coli* associato collo stafilococco albo.

Riguardo alla patogenesi del processo infettivo nei nostri casi, si tratta, come si è visto, d'infezione di una cistifellea il cui dotto cistico era ostruito, per un processo di colelitiasi antica esistente nella cistifellea medesima. I microrganismi devono esservi pervenuti, nel primo caso probabilmente per via ascendente dall'intestino; nel secondo per un tramite diretto aperto dalla flogosi attraverso una aderenza

tra la cistifellea e l'intestino. Se non che l'assoluta rassomiglianza delle specie batteriche esistenti nei due casi non può farci rigettare l'ipotesi che, anche nel primo di essi, i microrganismi possano essere pervenuti nella vescichetta biliare dall'intestino direttamente attraverso un'aderenza stabilitasi in precedenza tra le due cavità: aderenza la cui esistenza non potè nè esser constatata, nè essere esclusa al momento dell'operazione.

Sappiamo che, in certe condizioni, i germi possono attraversare dall'interno all'esterno sia le pareti intestinali che la vescichetta biliare, determinando anche delle peritoniti gravissime simili in tutto alle peritoniti da perforazione, senza che la perforazione tuttavia esista, nè a carico della cavità cistica, nè della cavità intestinale.

Le nostre due osservazioni rappresentano dunque due modalità patogenetiche e anatomiche di empiema gassoso della cistifellea: in uno la raccolta è chiusa, nell'altro è in comunicazione coll'intestino.

Come per il piopneumotorace, possiamo dunque anche qui distinguere una piopneumocolecistite chiusa e una piopneumocolecistite aperta. Però dal punto di vista clinico, l'ulcerazione perforante della cistifellea nell'intestino può restare, come nel nostro secondo caso, assolutamente latente. Se pure dunque si volesse considerare questo caso come una modalità clinica della rottura della vescichetta biliare infiammata nell'intestino, non sarebbe giusto confondere la sindrome da noi osservata con quella della rottura della cistifellea nell'intestino, la quale, almeno nella maggioranza dei casi (potendo decorrere anche silenziosa), si accompagna a dolore lacerante profondo, che ricorda il dolore del pneumotorace, e sopravviene bruscamente, seguìto talvolta da collasso, vomito, peritonismo, perfino melena: ma il segno rivelatore più importante è rappresentato dalla *débacle* di bile e pus o di solo pus dall'ano, mentre contemporaneamente il tumore a carico della cistifellea sparisce, potendo così ottenersi la guarigione spontanea del processo.

Salvo il caso di reinfezione della cistifellea d'origine intestinale, il suo vuotamento nell'intestino ha una prognosi piuttosto favorevole: laddove nel nostro caso l'ulcerazione della vescichetta biliare nel colon non solo non ha prodotto alcuna espulsione dei numerosi calcoli in essa accumulati, ma ha condotto direttamente alla formazione dell'empiema gassoso. E' probabile che la differenza nei sintomi e nei risultati tra i due casi stia in rapporto da una parte colla rapidità con la quale avviene la gangrena della parte vescicolare e intestinale e la formazione della fistola tra le due cavità, dall'altra parte dal diametro della fistola stessa, che può permettere al contenuto della cistifellea di vuotarsi completamente nell'intestino, o viceversa permettere soltanto ai germi intestinali di passare dall'intestino nella vescichetta biliare.

Ricordo a questo proposito un caso da me osservato nell'ospedale di San Giovanni Laterano, nel reparto chirurgico del prof. Mazzoni.

Una donna presentava sintomi di colecistite acuta e pericolecistite. Mentre

il chirurgo si preparava all'intervento, l'inferma fu colta da dolore lacerante, profondo, acutissimo nell'ipocondrio destro, seguito da collasso: il giorno successivo comparve una tumefazione della cute della regione della cistifellea, con crepitio enfisematico alla palpazione: si pensò subito ad una ulcerazione della cistifellea nella porzione aderente alla parete addominale, con formazione incipiente d'un flemmone gassoso parietale: invece lo stesso giorno l'inferma emise dall'ano con intenso dolore un voluminoso calcolo grosso quanto un uovo di piccione. La guarigione fu rapida: la fistola cutanea della cistifellea si chiuse, dopo una semplice incisione dei tessuti molli circostanti, dopo pochi giorni: e l'inferma uscì dopo circa un mese, guarita completamente. Questo caso di doppia perforazione simultanea della cistifellea all'esterno e nell'intestino, può servire a dimostrare che quando l'orifizio di comunicazione coll'intestino è abbastanza largo, nonostante la penetrazione nella vescichetta biliare dei germi gassogeni intestinali, come era in questo caso, non si produce un empiema gassoso: il quale fatto deve anche servire di norma ai chirurghi, per il buon risultato dell'operazione di colecistoenterostomia.

Poche parole ancora per quanto riguarda la diagnosi della piopneumocolecistite i cui punti fondamentali sono: un tumore che si presenta acutamente con tutti i caratteri del così detto tumore biliare, e che in un 1° periodo può, come sovente accade in tutti i casi di colecistite acuta, far oscillare la diagnosi tra un idrope e un empiema della cistifellea. In un 2° periodo compare, sul tumore, risonanza timpanica, la quale può, a prima giunta, far pensare ad interposizione d'un'ansa intestinale: ma questa ipotesi può escludersi per il fatto che la vescichetta biliare distesa, continua a sentirsi subito sotto la parete addominale a limiti bene circoscritti, e se vi è assenza di aderenza, spostabile coi movimenti respiratori. Contemporaneamente la tumefazione aumenta rapidamente di volume, si ha riaccensione della febbre, e riacutizzazione dei sintomi locali (dolore, difesa muscolare). Questi sintomi si accompagnano con uno stato generale abbastanza grave. Dopo il vuotamento tutti i sintomi cadono per crisi.

La cicatrizzazione della ferita operatoria può essere ritardata, forse per la speciale natura dei germi produttori dell'infezione.

OPERE CONSULTATE.

CHAUFFARD. *Maladies du foie*, in Traité de Médecine di CHARCOT et BRISSAUD. Tome V. 2me édit.
DUPLAY et RECLUS. *Traité de chirurgie*. Vol. VII, pag. 319.
DURANTE. *Trattato di patologia e terapia chirurgica*. Vol. III, pag. 732, ediz. 1a.
DUPRÉ. *Les infections biliaires*. Thèse de Paris, 1891.
DOMINICI. *Les angiocholites et cholécystites suppurées*. Thèse de Paris, 1894.
DE GAETANO. *Sopra due casi di gangrena gassosa determinata da bacilli aerobi*. Il Tommasi. n. 28, 1906.
EBSTEIN et SCHWALBE. *Manuale di medicina pratica*. Vol. II, pag. 1117.
FRAENKEL. *Ueber Gasphlegmonen*. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrank. Vol. XL, 1902.
DERSELBE. *Ueber die Aetiologie des Gasphlegmone*. Centralbl. für Bakter, 1893, Vol. XIII.
KAMEN. *Zur Aetiologie des Gasphlegmone*. Centralbl. für Bakter Orig., 1904, Vol. 35.

KEHR. *Malattie del fegato e vie biliari*, in BERGMAN, BRUNS, MIKULICZ. Vol. III, parte 1ª, pag. 587, 1903.
LIPPMANN. *Le microbisme biliaire*. Paris, 1904.
MIGNOT. *Recherches expérimentales et anatomiques sur les cholécystites*. Thèse de Paris. 1895.
NOBÉCOURT. *Sur les streptococcies intestinales*. Presse médic, 3 oct. 1903.
ORTNER. *Zur Klinik der Cholelithiasis und der Gallenwegeinfektionen*, 1894.
SCHÜPPEL. *Krankheiten der Gallenwege*. Ziemmsen's Handbuch, 2 Aufl. Bd., 8, 1880.
E. SCHWARTZ. *Chirurgie du foie*. Paris, 1901, pag. 65.
SCHATTENFROH u. GRASSBERGER. *Ueber Butiersaüre-bacilleu u. ihre Beziehungen zu dem Gasphlegmone*. Münch. mediz. Woch., 1900, n. 30 e 31 ; Arch. f. Hygiene, 1904, vol 48.
SCHUFFER. *Sopra un nuovo bacillo anaerobio patogeno per l'uomo*. Policlinico M., 1905.
VEILLON et ZUBER. *Recherches sur quelques microbes strictement anaérobies*. Archives de médec. expér., 1898.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
diretto dal prof. PIO FOÀ

Contributo sperimentale allo studio dei rapporti fra milza e fegato

per il dottor GINO BAGGIO.

Se può esser facile all'anatomo-patologo rendersi ragione di una milza aumentata di volume, dura, limitata da una capsula tesa ed ispessita, e che alla superficie di taglio si presenta liscia, di colore rosso bruno nel quale spicca una trabecolatura bianca dovuta ad ispessimento della trama connettivale, non altrettanto facilmente gli riesce d'interpretare nella sua essenza patologica un tumore di milza d'ordinario più voluminoso del precedente e caratterizzato da un aspetto del parenchima tutt'affatto diverso, in quanto che questo invece che marcatamente rosso bruno, come nel primo caso, si presenta appena di poco più scuro che in condizioni normali o fors'anche del tutto rosso chiaro, e non è già aumentato di consistenza ma per lo più decisamente molle.

Nel primo caso è sempre possibile riscontrare un'alterazione del centro circolatorio o degli organi della respirazione, la quale spieghi un ostacolo esercitato ne, deflusso del sangue dalle vene al cuore, e quindi una stasi a carico d'un viscere eminentemente ricco di rete venosa come la milza. Una compressione che agisca direttamente sulla vena splenica, per esempio in causa di tumori del pancreas, può anche dar origine alle suddette alterazioni.

Nel secondo caso invece l'anatomo-patologo, quand'anche possa mettere in rapporto l'iperplasia splenica con una cirrosi epatica, non avrà ancora spiegato il perchè della tumefazione della milza, poichè, non potendo pensare alla compressione della porta intraepatica durante il primo tempo d'una cirrosi, e d'altra parte non sapendo spiegare perchè, quando pure la cirrosi costituisca una causa di stasi, come nel secondo periodo, la milza debba presentare caratteri tanto diversi da quelli che presenta in casi di stasi centrale, dovrà ricorrere ad una seconda spiegazione, la quale ammette che la medesima sostanza irritante che provoca la cirrosi eserciti contemporaneamente la sua influenza sugli elementi splenici. Ed è questa una teoria che, per quanto razionale, non potè ancora esser suffragata da osservazioni e dimostrazioni dirette.

Tanto più arduo poi si farà il compito quando ci si trovi davanti ad una milza che per l'enorme aumento di volume, per il caratteristico reperto istologico d'una distruzione sclerotica, a volte completa, dei follicoli, oltrechè d'una iperplasia connettivale della capsula, delle trabecole e del reticolo, per il dato anamnestico d'essersi imposta come primo sintoma del quadro patologico, accompagnato fin da principio da

uno stato anemico del paziente, e seguito poi da cirrosi, e ultimamente, nei casi a completo sviluppo, da ascite, richiama subito all'osservatore il quadro del Banti.

Naturale quindi che un tale capitolo della fisiopatologia dovesse interessare gli studiosi. Ma se è possibile raccogliere un numero anche considerevole di lavori d'indole critica e d'osservazione microscopica, i quali studiano i rapporti fra milza e fegato per quanto si riferisce al modo di comportarsi di sostanze estranee o di pigmenti circolanti col sangue, oppure un numero anche maggiore di lavori che s'occupano della stessa questione prendendo argomento da illustrazioni cliniche ed istologiche di casi di splenomegalia primitiva, la parte sperimentale della questione invece non offre gran che di fatto, e appena nel 1901 troviamo nel Mallory e nelle sperienze di Chauffard e Castaigne, osservazioni di tal genere.

Ecco perchè io mi proposi di intraprendere qualche esperienza che potesse portare un contributo alla conoscenza dei rapporti nei quali stanno fra loro i due organi ipocondriaci, controllando e completando quello che si era già fatto.

E non son partito già con la speranza di riuscire a far luce sulla questione, ma convinto *a priori* che le conclusioni alle quali avrei potuto arrivare sarebbero rimaste assai relative, perchè sono convinto altresì che non una, ma ripetute serie di studi e improntate a indirizzo e a mezzi di controllo differenti, saranno necessarie per affermare qualche cosa di assoluto in un campo che per la struttura, funzionalità e connessione degli organi ai quali si riferisce, implica certamente una grandissima difficoltà di studio.

Dato un tramite circolatorio di connessione diretta fra milza e fegato, qual'è quello rappresentato dalla vena splenica, è facile comprendere come una sostanza a particelle sottili immessa nel parenchima splenico possa arrivare al fegato. E' facile, dico, comprendere questa possibilità perchè, pur tenendo presente la funzione protettiva che la milza esplica a beneficio dell'organismo, raccogliendo, trattenendo e possibilmente distruggendo le sostanze estranee circolanti nel sangue, non è logico ammettere ch'essa arrivi a costituire un filtro insuperabile per una sostanza artificialmente iniettata nel suo spessore. Non possiamo infatti dimenticare le lacerazioni meccaniche prodotte da quest'atto operativo nella compagine dei suoi tessuti.

Io non mi occupai di confermare o meno questa possibilità, mi occupai invece di osservare fino a che grado dobbiamo ammettere che si compia da parte della milza una funzione depuratrice alla quale ho testè accennato, e in che modo si distribuiscano al fegato sostanze inerti provenienti da essa; di osservare inoltre in che modo e per quale misura si raccolgano nella milza sostanze inerti che partono dal fegato, tenuto conto, sia nell'un caso che nell'altro, della parte che vi giuocano gli altri visceri dell'organismo, e precisamente il rene quale organo di eliminazione, e il polmone per la rete capillare ch'esso rappresenta frapposta lungo la corrente sanguigna dal fegato alla milza. Come animali d'esperienza usai conigli, ai quali iniettavo nel parenchima splenico ed epatico piccole quantità di siero fisiologico contenente in sospensione del carminio finemente polverizzato. Piccole quantità e variabili, volendo calcolare, come dissi, non la misura assoluta, ma la relativa, nella quale si compie il passaggio dall'uno all'altro organo. E lasciai vivere gli animali per periodi di tempo diversi, ma abbastanza lunghi, così da poter studiare la disposizione de' corpi estranei nei due parenchimi, quando si fosse già resa in certo modo stabile.

Nè la tecnica operatoria, nè quella istologica offrono alcuna cosa degna d'esser ricordata. E le osservazioni microscopiche che feci sono le seguenti:

In un primo animale al quale avevo iniettato il carminio nella milza, e che fu sacrificato dopo 4 giorni, trovai, osservando il parenchima splenico, che la sostanza

inerte era quasi totalmente raccolta in quella parte nella quale era stata portata con l'ago della siringa. Grandi blocchi risultanti dall'insieme di numerosissimi e finissimi granuli sono estesi nello spessore del tessuto senza predilezione alcuna per i cordoni della polpa o pei follicoli.

Mentre però, superficialmente considerati, dànno l'impressione d'essere accolti entro a spazi risultanti da lacerazioni del tessuto stesso, ci si può persuadere facilmente che i loro rapporti con esso sono assai più diretti, inquantochè i granuli che li compongono sono quasi interamente inglobati dal parenchima degli elementi cellulari. Dico degli elementi cellulari, perchè se in molti di essi si possono riconoscere facilmente quelle forme grandi, irregolari, ricche di protoplasma, a nucleo per lo più rotondeggiante e che, per quanto lontane dalla forma primitiva degli endoteli, rappresentano con molta probabilità una modificazione di questi nel loro significato acquisito di fagociti, altri si caratterizzano invece per veri e propri leucociti, e non mancano fra essi le cellule allungate, facilmente riconoscibili, del connettivo di sostegno e le cellule proprie della milza. Alcuni granuli piuttosto che inglobati sono circondati da globuli bianchi, ma liberi ancora fra essi, altri si trovano, in mezzo a degli eritrociti e a qualche leucocita, nel lume di spazi venosi. Si capisce che mentre in corrispondenza dei cordoni della polpa è più facile riconoscere fra gli elementi fagocitari un maggior numero di quelli che io interpreto come derivati da endoteli, essi appaiono invece poco frequenti nello spessore dei follicoli, dove l'elemento leucocitario vi giuoca la maggior azione.

In quelle parti di parenchima splenico che non corrispondono al punto d'iniezione, il carminio assume un aspetto tutt'affatto diverso, non in riguardo al rapporto dei singoli granuli col tessuto, ma in riguardo al loro numero. Rarissime particelle della sostanza in esame s'incontrano qua e là, generalmente in mezzo a del protoplasma inglobante. Qui pure qualche granulo, isolato o circondato da leucociti, appare in seno agli spazi venosi.

Meno facile riesce una descrizione del reperto istologico del fegato, perchè i singoli preparati di quest'organo mostrano un aspetto tutt'affatto diverso l'uno dall'altro, anzi posso dire che caratteristica loro è una completa irregolarità di rapporti fra la sostanza estranea presa come mezzo di ricerca e l'elemento istologico dell'organo.

Di diverse sezioni praticate a distanza fra loro in blocchi di sostanza epatica numerosi e tolti da punti differenti, soltanto poche lasciano riconoscere del carminio in discreta quantità, in molte di esse non è dato riscontrare più di qualche singolo granulo e molte ancora non ne presentano affatto. Le sezioni che lo contengono in maggior quantità appartengono tutte a parti del fegato nelle quali decorrono rami della vena porta di calibro abbastanza notevole. Devo aggiungere tuttavia che in parecchi altri tagli s'incontrano i vasi portali della stessa o di maggiore ampiezza senza che si trovi in essi il carminio.

Per quanto riguarda i suoi rapporti coi tessuti, esso, dove è raccolto in quantità maggiore, si presenta per lo più sotto forma di cumuli a granuli sottili negli spazi interacinosi. Se è possibile rilevare in questi, distinto il lume del vaso portale, allora è anche facile osservare il carminio nel suo interno, o semplicemente aderente, o più spesso connesso agli elementi endoteliali che per buona parte l'hanno già inglobato. Altre volte invece, quando non si riesca a differenziare il capillare portale col suo lume beante dagli altri elementi della guaina Glissoniana, i granuli di carminio appaiono frammisti a questi, per la maggior parte inglobati e in parte liberi. Oltre che in corrispondenza dei vasi portali interacinosi, si può osservare la sostanza di ricerca anche nel lume di capillari intracinosi. Si tratta quasi sempre di singoli granuli

a distanza varia l'uno dall'altro e a distribuzione tutt'affatto irregolare. Se alcuni di essi si trovano nei capillari che più son vicini agli spazi interacinosi altri ne incontriamo pure lontano da questi e perfino verso il centro dell'acino. Ripeto: nell'assieme si tratta sempre di poche particelle isolate che assai difficilmente lasciano riconoscere una relazione di provenienza tra loro o con gli accumuli più considerevoli, ai quali ho accennato più su. Essi pure sono di preferenza inglobati dagli elementi endoteliali dei capillari, ma in parte rimangono ancora liberi nel lume degli stessi.

Nè al polmone, nè al rene trovai traccia alcuna della sostanza in esame.

La seconda esperienza, di otto giorni, riuscì interessante pel fatto che la quantità di carminio iniettata egualmente nella milza fu affatto esigua, e i preparati che lo dimostrano, dimostrano altresì come le sue finissime particelle siano raccolte quasi esclusivamente nei cordoni della polpa di un limitato distretto.

Essendo in questo caso la lacerazione del parenchima assai più trascurabile di quella che ebbe luogo nel caso precedente, si può considerare la disposizione assunta dal carminio in seno al tessuto splenico quasi come una disposizione elettiva più che forzata, vale a dire attribuibile più alla struttura e funzionalità del tessuto stesso che a cause esterne, Ancor più che nel primo caso i granuli sono inglobati, e con una squisita prevalenza dalle cellule che ordinariamente esercitano tale funzione fagocitaria nella milza, dalle grosse cellule, cioè, di cui precedentemente ho parlato e che contengono nel loro protoplasma assieme ai granuli di carminio una notevole quantità del solito pigmento ematico. Non mancano tuttavia neppure qui leucociti e cellule connettive fisse che compiono una eguale azione, e i granuli liberi entro al lume di spazi sanguigni, quantunque in numero più limitato, sono egualmente rinvenibili.

Il trasporto al fegato rappresenta un fatto quasi del tutto trascurabile, e si possono esaminare interi preparati senza che s'incontri un granulo di carminio. Tanto più facilmente questo avviene se si esaminano le parti periferiche dell'organo. I pochi che si osservano, per lo più alla periferia dell'acino, più raramente entro i capillari intracinosi, sono inglobati, o da elementi del connettivo interacinoso, o dagli endoteli dei capillari stessi. Manca ogni traccia nel polmone come nel rene.

Nel parenchima splenico del coniglio sacrificato dopo 15 giorni, il carminio trovasi raccolto in corrispondenza di breve tratto di superficie. Evidentemente questo corrisponde al punto d'iniezione. Non si può parlare tuttavia d'una massa unica disposta omogeneamente. Essa risulta invece dal raggruppamento di tante piccole zolle finemente granulose, ciascuna delle quali, assieme al parenchima dei pochi elementi che ne hanno inglobato i singoli granuli, costituisce, quasi direi, una formazione a sè. Elementi cellulari e carminio sono uniti assieme e confusi in tanti blocchetti, i quali, raggruppati fra loro a poca distanza l'un dall'altro, formano delle zolle più estese, e queste l'intera massa.

In corrispondenza di quelle parti di tessuto che raccolgono la maggiore quantità di sostanza inerte e che son costituite quasi esclusivamente dai cordoni della polpa, l'elemento connettivo fibroso ha assunto una certa prevalenza sull'elemento parenchimatoso in genere.

All'infuori di questi punti di maggior raccolta altri gruppetti di finissimi granuli e di elementi splenici si osservano sparsi qua e là ad una distanza l'un dall'altro assai maggiore di quella che separa fra loro i primi. S'incontrano pure dei granuli isolati quasi costantemente inglobati da singoli elementi. Essi si possono spingere fino a discreta distanza dal punto, dirò così, di ammasso centrale, e alcuni, benchè rari, si trovano anche lontano da questo. Una notevole raccolta di carminio, egualmente a disposizione nodulare, l'osservai nello spessore della capsula splenica, dove essa è completamente divisa dal parenchima per mezzo d'uno strato della capsula stessa.

Nel fegato la disposizione del carminio non varia punto dalle esperienze precedenti, vale a dire non perde il suo carattere di completa irregolarità. Più facili a rinvenirsi in vicinanza dei rami portali, inglobati dagli endoteli e dagli elementi della glissoniana, i granuli di carminio si trovano pure, ma in piccolissimo numero, sparsi qua e là, a distanza spesso notevole l'un dall'altro, dentro i capillari dell'acino. Sono inglobati di preferenza, ma non costantemente.

La ricerca della sostanza inerte fu completamente negativa nel rene e nel polmone. Malgrado che riconoscessi facilmente in questo i granuli antracotici anche piccolissimi che si rinvengono nel parenchima polmonare, non m'imbattei mai in granuli di carminio.

Nel quarto animale d'esperienza, esaminato a ventidue giorni dall'atto operativo, il carminio è raccolto nella milza in corrispondenza dei cordoni della polpa sotto forma di piccole zolle inglobate dai diversi elementi del parenchima. Qui però, a differenza che nei casi precedenti, gli elementi cellulari che si raccolgono assieme ai granuli di carminio per formare con essi in ciascun gruppo quasi un'entità morfologica distinta, sono talmente connessi fra loro e in qualche punto addirittura fusi, ch'io ricevetti l'impressione da ognuno di essi come d'un unico ammasso protoplasmare inglobante provvisto di parecchi nuclei. Possono aver tali formazioni qualche relazione con quelle che si caratterizzano come vere e proprie entità istologiche a sè sotto il nome di cellule giganti da corpo estraneo ? Io non ho argomenti sufficienti per sostenere una risposta affermativa, ma l'aspetto loro, il significato che assumono nel tessuno in esame, e il significato funzionale tutt'affatto identico che generalmente si attribuisce alle cellule giganti da corpo estraneo, mi permettono di sospettare che anche nell'interpretazione morfologica qualche cosa di comune fra questi elementi e le formazioni da me osservate ci debba essere.

Nel fegato a mala pena riscontrai un granulo di carminio su qualche sezione d'un cm. quadrato e più di superficie. Nel maggior numero di esse non ne trovai affatto.

Non ne trovai nel polmone, non nel rene.

L'animale d'esperienza di 30 giorni ripete nel parenchima splenico le figure del caso precedente, ma contrariamente ad esso dà a riconoscere nel fegato una quantità di granuli di carminio proporzionalmente assai maggiore. Inoltre, mentre nelle esperienze fin'ora descritte il carminio passato dalla milza al fegato si trova o negli spazi interacinosi, ordinariamente inglobato dagli elementi delle pareti vasali, o da quelli della guaina glissoniana in generale, oppure nel lume dei capillari dell'acino, sia inglobato dagli endoteli degli stessi, sia libero, nel caso in esame invece un buon numero di granuli di carminio si trovano nello spessore delle vere cellule epatiche.

Nel polmone e nel rene non ne trovai mai traccia.

Ora, se mi voglio permettere una parola di commento ai reperti istologici esposti, mi sembra di dover dire che il trasporto d'una sostanza inerte dalla milza al fegato si compie in misura molto ristretta. E in questo giudizio mi sorreggono i risultati ottenuti in seguito ad esperienze analoghe alle mie, da Chauffard e Castaigne, i quali dopo 24, 48 ore trovarono il fegato intatto, e soltanto dopo 5 giorni ebbero in esso tracce di carminio. L'irregolarità poi della misura stessa, secondo la quale, a giudicare dai miei preparati, il carminio è distribuito nel fegato, chè in alcuni (anche appartenenti alla medesima esperienza) esso è rinvenibile in quantità discreta, mentre in altri manca del tutto, il fatto ch'esso non si trova costantemente neppure nelle sezioni di quei pezzi d'organo che comprendono diramazioni portali di un certo calibro, il fatto ancora che mentre in un preparato lo si trova agglomerato nel lume dei vasi interacinosi, nell'altro invece lo si riconosce entro i capillari dell'acino, e di più l'altro fatto che nessun nesso si può mettere in evidenza fra la rego-

lare periodicità dell'iniezione di carminio nella milza e la sua distribuzione nel fegato, credo mi autorizzino ad affermare che una sostanza estranea nel passaggio lungo la vena splenica dal parenchima della milza al fegato non obbedisce ad alcuna legge costante. Mentre che se considero le inevitabili lacerazioni prodotte meccanicamente nel tessuto splenico e la loro conferma datami dai preparati che mostrano particelle di carminio entro agli spazi venosi della milza, mi sembra pure razionale ammettere che almeno una buona parte della sostanza estranea rinvenuta nel fegato, rappresenti quella quantità che direttamente fu immessa nel circolo venoso locale, o che vi penetrò a breve distanza dall'iniezione in grazia della soppressa integrità dell'apparecchio vasale.

Una sostanza qualsiasi la quale arrivi a contatto degli elementi splenici della polpa, si trova, è vero, in intimi rapporti cogli spazi venosi, chè le loro pareti sono formate dai cordoni stessi, ma assai diverse sono le condizioni se l'integrità anatomica viene conservata o no. In quest'ultimo caso è soppressa ogni funzione dell'elemento, sia considerata come funzionalità propria di cellula splenica isolatamente, sia considerata come funzionalità di elemento costituente la parete d'un vaso.

E qui cade opportuno di dire qualche parola intorno al significato che dobbiamo attribuire al tessuto splenico nello studio dei rapporti di circolo fra milza e fegato.

Il Borrisowa nello studio istologico d' un caso di morbo di Banti descrive nei capillari e nelle maglie della polpa splenica delle grosse cellule risultanti quasi esclusivamente d' un nucleo povero di sostanza cromatica, di circa 8, 10 μ di spessore e attorniato da piccole quantità di protoplasma finamente granuloso. Descrive poi le stesse cellule sotto forma di trombi dentro i capillari epatici dilatati. L'autore interpreta tali elementi come originatisi nella milza e accumulati in parte nei capillari sanguigni del fegato per trasporto.

Io non posso entrare a discutere questa interpretazione, ma ricorderò semplicemente che elementi del tutto simili a questi, i quali furono descritti nella milza dal Banti stesso, da Gaucher, da Picon e Raimond e da Harris u. Herzog, e interpretati o come epiteli o come endoteli, furono riscontrati nel fegato anche dal Bovaird, il quale, contrariamente all'opinione del Borrisowa, crede di dover riconoscere in essi non dei depositi metastataci provenienti dalla milza, ma degli elementi di produzione locale.

Il Mallory per studiare la possibilità d' un trasporto di elementi dalla milza al fegato, faradizzava gli animali in modo da dirigere la corrente attraverso l'organo splenico e produrre il distacco di alcuni suoi elementi senza contusioni o ferite. A risultato di tali esperimenti otteneva nei capillari epatici degli emboli di cellule spleniche e dei focolai necrotici conseguenti.

Ma se nell'apprezzamento dell'opinione del Borrisowa suesposta, oltrechè del mancato accordo con altri autori, dobbiamo tener calcolo delle condizioni tutt' affatto speciali dei due organi in preda a peculiari alterazioni che li allontanano dallo stato normale per una misura non ancora definita, per ciò che riguarda le esperienze del Mallory dobbiamo pure considerare che siamo ben lontani dalle condizioni fisiologiche, perchè se le lesioni da lui apportate alla milza non erano le stesse che quelle d' una contusione o d'una ferita, erano pur tuttavia tali da ledere l'integrità anatomica del tessuto, non solo, ma da render liberi e cioè nelle condizioni d' un corpo estraneo in intimo rapporto cogli spazi venosi proprio degli elementi splenici stessi, dei quali vogliamo studiare il modo di comportarsi rispetto ad una sostanza estranea.

Io credo adunque che le conclusioni dei due autori sopracitati non possano infirmare minimamente le mie se mi permetto di dire che in base alle esperienze suesposte, io riconosco al tessuto splenico tutto un'azione inibitrice o, per meglio dire, limitatrice del passaggio d'una sostanza estranea dalla milza al fegato. Gli ele-

menti splenici trattengono, io credo, per quanto possibile, dei granuli amorfi che arrivino a loro contatto, tanto meno passano essi stessi dalla milza al fegato, chè in tal caso avrei dovuto trovare in quest'ultimo le grosse cellule fagocitarie cariche di carminio descritte nella milza, e non già granuli di carminio libero o inglobati da quelli che evidentemente sono gli endoteli dei capillari intraepatici.

Credo poi di non essere nemmeno in disaccordo con Pugliese e Luzzatti, i quali dicono che sembra vi sia un grande fondamento di verità nell'ipotesi già intravista da Ponfik, la quale attribuisce alla milza la funzione importante di accumulare e di condurre al fegato per la vena porta il materiale necessario alle cellule epatiche per la formazione dei pigmenti biliari. Ammessa la prima parte di quest'asserzione, si capisce come la milza possa cedere al sangue una sostanza da essa raccolta quando questa sia necessaria all'organismo e possa invece trattenerla, come nel caso mio, quando si tratti di una sostanza estranea.

Per completare le esperienze iniettai a due conigli il carminio nel fegato. Qui lo trovai sotto forma di blocchi che nascondevano completamente ogni struttura di tessuto epatico, ed erano limitati ai margini da una zona di elementi d'infiltrazione. Soltanto a breve distanza all'infuori di essa se ne incontrava ancora qualche granulo isolato. Già in un primo animale sacrificato dopo 24 ore apparivano tracce della sostanza d'esame nel polmone, e nella milza essa si trovava in discreta quantità sparsa irregolarmente per la polpa. Nel rene non ne riscontrai.

Nel secondo animale di 4 giorni la quantità del carminio nel polmone era notevolmente aumentata e nella milza esso era presente in proporzioni tali da riscontrarsi facilmente non in ogni preparato, ma in ogni campo microscopico: sempre naturalmente in seno ai cordoni della polpa. Anche nel rene apparivano alcuni granuli entro le anse dei gomitoli. Da un confronto di questo caso con quello di durata corrispondente, nel quale il carminio fu iniettato nella milza risulta che la quantità di sostanza amorfa riscontrata nella milza presso il primo è assai superiore a quella riscontrata nel fegato presso il secondo.

Ciò verrebbe a dimostrare che assai più facilmente può passare una sostanza estranea dal fegato alla milza che dalla milza al fegato. E vi si può aggiungere che essa si raccoglie nella milza in quantità assai maggiore che in tutti gli altri organi, anche di quelli che essa deve attraversare prima di giungervi e cioè il polmone.

L'azione della pompa cardiaca esercitata a così breve distanza dal fegato spiega in parte il diverso modo di comportarsi dei due organi, l'uno rispetto all'altro, ma dobbiamo pur tuttavia ammettere che se, malgrado l'ostacolo meccanico rappresentato dalla fitta rete capillare del fegato, una sostanza estranea che parta da esso arriva alla milza più facilmente di quello che essa non arrivi al fegato partendo dalla milza, dove gli spazi venosi, sempre assai più larghi dei capillari epatici, sono talvolta considerevolmente dilatati, bisogna ammettere anche che il tessuto dei due organi esplichi la sua azione di ritegno in grado diverso, maggiore cioè per la milza che per il fegato.

LETTERATURA.

Mallory. *Necroses of the liver.* Jour. of the medical researches., 1901, vol. VI, p. I, pag. 264-280.

Chauffard et Castaigne. *Lésions expérimentales du foie d'origine splénique.* Archives de médecine expérimentale, 1901, pag. 321.

Johannowicz. *Recherches expérimentales sur la pathogénèse de l'ictère.* Acad., Bruxelles, 1903.

Borrisowa. *Beiträge zur Kenntnis der Bantischen Krankheit und der Splenomegalie.* Virchows Archiv., 172, S. 108-58.

GAUCHER. c. in BORRISOWA.
PICON et RAIMOND. *Splenomégalie primitive.* Archiv de méd. expér., 1896.
HARRIS u. HERZOG. *Ueber Splenectomie bei Splenomégalie primitive.* Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Heft 5-6, 1901.
PUGLIESE e LUZZATTI. *Contribution à la Physiologie de la rate.* Archives italiennes de Biologie, XXXIII.
HEINZ. *Ueber Phagocytose der Lebergefässendothelien.* Archiv für mikr. Anat., 58, S. 567-580.
KUPPFER. *Ueber die sogennanten Sternzellen der Säugetierleber.* Arch. für mikr. Anat., 54, S. 254.
BROWICZ. *Intravaskuläre Zellen in den Blutkapillaren der Leber.* Anz. der Akad. der Wissensch. Krakau, 1898 April; e Arch. für mikr. Anat., 1900, LV, S. 420.
HOFFMANN u. LANGERHANS. *Ueber den Verbleib des in die Circulation eingeführten Zinnobers.* Virch. Archiv., Bd. 48, 1869.
SIEBEL. *Ueber das Schicksal von Fremdkörpern in der Blutbahn.* Virch. Arch., Bd. 104, 1886.
WERIGO. *Développement du charbon chez le lapin* Annales de l'Inst. Pasteur, 1894, n. 1.
KAUFFMAN. Lehrbuch path. Anat. Dritte Auflage.
BOVAIRD. *Primary Splenomegalys Endothelial Hyperplasia of the Spleen.* Studies fr. the Dep. of. Path. of the Col. of Phys. a Surg. Columb. Un., Vol. VII, 1899-900.
LUBARSCH. Ostertag. Ergebnisse der allg. Pathologie u pathol. Anatomie des Menschen und der Tiere.
BANTI. Lo Sperimentale, Sez. Biologica, vol. XLVIII, 1894.
CHARRIN et MOUSSU. *Fonction biligénique de la rate.* Acad. des sciences, Paris, 10 avril 1905.
N. C. PAULESCO. *La rate et la sécrétion biliaire.* Acad. des sciences, Paris, 20 nov. 1905.
M. BLEICHRÖDER. *Une nouvelle conception pathogénique des cirrhoses hépatiques.* Société de médecine interne, Berlin, 15 février 1904.
K. HELLY. *De la distribution des vaisseaux dans la rate.* Semaine médicale, n. 24, 1902, pag. 199.

IV.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI
diretto dal prof. A. CONTI

Cancro cirrosi del fegato con infiltrazione neoplastica dei nervi e delle arterie

Studio clinico ed anatomo-patologico

del dott. ANDREA CONTI, assistente.

(Con tavole).

Un caso di cancro cirrosi con infiltrazione neoplastica dei nervi e delle arterie del fegato, ha dato occasione al mio lavoro. Le osservazioni anatomiche che ho fatto sopra un'alterazione morbosa che è tuttora oggetto di ricerche, potranno forse recare un piccolo contributo alla conoscenza di una neoplasia che, studiata per la prima volta da un italiano, è oggi dai nostri clinici illustrata nel campo della diagnosi e della pratica. Prima di riferire i risultati delle mie osservazioni, credo del caso dare un rapido sguardo bibliografico alla questione, seguendo l'ordine cronologico.

* * *

Si deve al Corazza (1), che scrisse nel 1867, la prima osservazione esatta e completa di un caso di cancro cirrosi. Nella storia ch' egli riporta, nota come il neoplasma, di natura cancerosa, fosse in un lobo, e la cirrosi nell' altro, e, con una mirabile perspicacia, anticipando le discussioni che si fanno oggi, si mosse il quesito circa i rapporti nei quali stanno i due processi, cirrosi e neoplasma.

Molti sono gli autori che si occuparono degli epiteliomi del fegato e ci diedero la descrizione di tumori che chiamarono adenomi, adenoidi, adenocarcinomi, adenomi racemosi. Fuori d'Italia ne scrissero diffusamente Griesinger, Rindfleisch, Eberth (1864), Lanceraux (1868), Dubrac (1872), Kelsch e Kiener (1876), Makomed (1877), Giesberg (1879), Laveran (1880), Sabourin (1881), Greenisch (1882), Paulowsky (1884), Hanot e Gilbert (1888), Pilliet (1892), Siegenbeek (1894), Bezançon e Page (1895), Engelhardt (1898), Henry Fraser, Clan, Thomson, Cloin Theodor, Rolleston, Chappet e Georges (1901), Runte (1902), Perntz Felix, Herxheimer, Gothold (1903) (2), e molti altri che non ho potuto consultare. Nelle descrizioni di questi tumori si nota spesso che alcuni presentavano indurimento cirrotico (come i casi di Kelsch e Kiener), e in altri, insieme alle forme tubulari erano le forme alveolari.

Si può credere che, nel passato, molti tumori descritti come adenomi del fegato, non fossero che carcinomi. Notiamo che, fra gli adenomi, furono descritti i maligni, i quali evidentemente doveano essere adenocarcinomi.

Fowler aveva descritto incompletamente un carcinoma cirroso (1882), Williams (3) una cirrosi con carcinoma somigliante un' adenoma, Babes (4) un cancro con cirrosi annulare (1881), Bamberger, Liebermeister, Frerichs (5), trovarono riuniti cancro e cirrosi, ma le loro descrizioni sono indeterminate, e talune lasciano dubbi sulla diagnosi.

E' dopo Weigert (6) e Perls (7) che cominciarono a riguardare questi tumori come carcinomi, e specialmente dopo il classico lavoro di Gilbert e Hanot, che gli adenomi si fecero scarsi, e si moltiplicarono le osservazioni di carcinomi primitivi con cirrosi. Gilbert fu il primo a constatare che molti tumori descritti come adenomi, erano carcinomi, per cui dopo l'opera di lui e di Hanot l'adenoma associato alla cirrosi, è divenuto un gruppo speciale da essi chiamato cancro cirrosi, neoplasma distinto dalle altre due forme di cancro primario del fegato, il massivo ed il nodulare. Questa concezione è di molta importanza, poichè riforma il concetto che, prima di essi, si avea di questo neoplasma del fegato, e stabilisce l'associazione fra carcinoma e cirrosi.

Richiamata l'attenzione degli studiosi su questa forma morbosa, le osservazioni si moltiplicarono negli ultimi anni, e non furono scarsi nella materia i lavori della scuola italiana, tendenti più specialmente a chiarire le difficoltà istogenetiche, e quelle della patogenesi e della diagnosi clinica.

Illustrarono l'argomento Testi e Ceci (1880), Brigidi e Banti (1881), Rovighi (1883), Pennato (1884), Bonome (1889), Cattani (1890), Brazzola (1891), Cantù (1893), Galvagni (1894), Pennato e Senna (1896), Pennato (1897), Gabbi e Cardiie (1899), Fabris, Gabbi, Barbacci, Jona (1900), Bonome, Zinno, Jona (1901), Cesaris Demel, Pepere, Sotti (1902), Cantieri (1904), Rollino, Mattirolo, Rubinato, Grolino, Bindi (1905) (8), e tanti altri che non ho potuto consultare.

Le difficoltà che circondano l'argomento giustificano l'attenzione che ha richiamato e il paziente lavoro compiuto intorno ad esso. Infatti, a cominciare dalla classifica di Hanot e Gilbert, essa può accettarsi in modo provvisorio, ma non trova giustificazione nel fatto, poichè alle tre forme di cancro primitivo del fegato, non corrispondono differenze istogenetiche nette e costanti; frequentemente invece troviamo nello stesso tumore egualmente diffuse le forme trabecolari, le alveolari e adenomatose, e tutte le transazioni possibili da una forma nell'altra.

Neppure vi è accordo nei riguardi della istogenesi del neoplasma, nè sui rapporti fra carcinoma e cirrosi, come si vedrà nel corso del lavoro.

***

S... A..., nativo di Sassari, vedovo con prole, d'anni 60, di professione bracciante, viene ricoverato nello spedale il 19 agosto 1903.

Genitori e fratelli morti in età molto avanzata per malattie non precisabili. Sa di aver avuto le comuni malattie esantematiche della prima infanzia. Fu colpito a 42 anni da febbri malariche a tipo quotidiano, delle quali guarì dopo due mesi di cura, nè più vi ricadde. Fece il militare per 11 anni. Assicura di non essere stato mai contagiato di malattie veneree e sifilitiche. Non fu mai forte bevitore e fumatore.

Giovanissimo contrasse matrimonio, ma tanto la moglie, quanto i quattro figli che nacquero da questa unione, morirono dopo qualche anno, di tubercolosi polmonare.

Riprese moglie, la quale soccombette in parto; sopravvive invece il figlio, che è un giovinetto di 15 anni, che conserva allo sterno le traccie d'una sofferta osteoperiostite.

Fino a qualche mese fa potè esercitare il suo faticoso mestiere, ed era anzi un tipo di robustezza e di salute. Visse sempre in discrete condizioni igienico-alimentari.

I primi disturbi ai quali si connette la presente malattia, risalgono a tre mesi. Riferisce che una sera fu colto da lievi dolori che localizzò specialmente in corrispondenza della regione epigastica; questi dolori cessarono nella notte. Dopo una decina di giorni di benessere completo, cominciò ad avere inappetenza, senso vago di peso all'epigastrio e qualche scarica diarroica. Per consiglio del medico fece allora una cura lattea, e i disturbi parvero attenuarsi. Dopo due mesi fu preso da senso di debolezza generale e da violenti dolori allo ipocondrio destro, diffusi allo epigastrio e all'addome. Non aveva tosse, nè febbre, l'appetito era scomparso e la diarrea si alternava spesso con la stitichezza. Fu verso la metà del terzo mese, dall'inizio dei primi sintomi subbiettivi, che per la prima volta notò che le congiuntive bulbari assumevano una leggera tinta giallognola, e si avvide del progressivo dimagramento.

Al momento del suo ingresso nella sala medica di questo ospedale civile, accusa debolezza generale, inappetenza, senso di prurito alla cute, dolori forti alle regioni indicate e dei quali pare che l'ammalato solamente si preoccupi; la temperatura e il respiro sono fisiologici.

Il 22 agosto si redige questo stato presente: persona d'aspetto defedato, di intelligenza e memoria svegliata con sensorio integro. Non cefalea; pupille uguali e reagenti alla luce e all'accomodazione. Statura alta, scheletro regolarmente sviluppato, masse muscolari ancora discrete, pannicolo adiposo scarso, cute lievemente itterica e squamosa, sollevabile in larghe pieghe, mucose visibili pallide, lingua patinosa, polso debole e lento, respiro e temperatura normali.

Presenta ventre a barca con protezione delle pareti addominali alla palpazione e con accentuazione della sensazione dolorosa alla pressione. Alla percussione, sull'addome si ha suono timpanico su tutta la regione mediana, lieve smorzamento sulle pareti laterali e più declivi, e precisamente all'esterno del prolungamento delle emiclaveari; non esiste senso di fiotto.

In alto il limite di ottusità assoluta del fegato è sulla emiclaveare al margine superiore della VI costa, sull'ascellare media alla VIII, sull'ascellare posteriore alla IX, sulla scapolare alla X. Il limite inferiore sulla mediana sorpassa di due centimetri la emixifombelicale, incrocia l'arco costale in corrispondenza della parasternale destra, e l'emiclaveare al margine inferiore della VIII costa, tocca sulla ascellare media la X costa e sull'angolare della scapola la XI. Palpando verso la linea mediana l'organo sotto gli atti respiratori profondi, pare di sentire una superficie granulosa. Approfondendo le dita al di sotto dell'arco costale, od esercitando una discreta pressione sulla regione epatica, si provoca notevole dolore.

Il limite superiore dell'aja di ottusità splenica è sull'ascellare posteriore al margine inferiore della VII costa, quello inferiore deborda di un centimetro dall'arco costale; il polo anteriore sorpassa di due centimetri l'ascellare anteriore; è palpabile e dura.

Cuore in condizioni normali; lieve iperfonesi sulle regioni antero-laterali ed apicali dei polmoni.

Le urine del 24 agosto dànno questo risultato: quantità cmc. 800, densità 1.024, reazione acida, colore giallo-rosse, albumina assente, albumosi assente, uroeritrina abbondante, pigmenti biliari presenti, indacano abbondante, diazoreazione negativa, urea 14 ‰. Il centrifugato fa osservare abbondanti urati amorfi, qualche cristallo di ossalato di calcio, rari corpuscoli bianchi, cellule vescicali colorate in giallo.

Il 26 agosto, alle ore 10, si fa l'esame del sangue. Si ha: emometria 60, globuli rossi 3,200,000, globuli bianchi 14,000, valore globulare 0.93, *B. R* = 1 : 228. La percentuale delle varie forme di globuli bianchi è questa: leucociti polinucleari neutrofili 78 %, leucociti eosinofili 2 %, grandi mononucleari 9 %, forme di passaggio 2 %, linfociti piccoli 3 %, linfociti grossi 6 %, mastzellen assenti. A questo esame, praticato due ore prima del pasto principale, seguì un secondo conteggio un'ora e mezzo dopo il pranzo, e si potè constatare che l'iperleucocitosi digestiva è presente (da 14,000 a 22,000).

Nei primi giorni di degenza l'ammalato accusa estrema debolezza, ha forti dolori all'ipocondrio destro, irradiantisi all'epigastrio e all'addome, qualche scarica diarroica, anoressia, urine scarse (da 800 a 1000 cmc.) fortemente itteriche; temperatura 35.5-37.2; polsi 64; respiri 17.

Dopo sei giorni di regime alimentare costante (consistente in due litri di latte, due minestrine, due uova), si pratica per tre giorni di seguito (29, 30, 31 agosto) il dosaggio delle sostanze azotate eliminate colle urine. Le cifre che riporto sono la media dei tre giorni di esame: quantità 850, colore itte-

rico, reazione acida, densità 1022, albumina assente. N. Totale grm. 8.680, N. ureico grm. 6.220, N. ammoniacale grm. 1.22250, NH_3 grm. 1.4875, $\frac{NU}{NT} = 71.4\ \%$, $\frac{NNH_3}{NT} = 1.41\ \%$.

L'ammalato si mantiene stazionario per qualche giorno, solo l'itterizia si accentua sempre più, tanto che la pelle ha assunto un colore verde bruno.

Il 16 settembre praticai la nota prova del bleu di metilene. Iniettai sotto cute 5 cgm. di bleu in soluzione in 2 cmc^3. di acqua distillata. Preferii la iniezione alla ingestione perchè l'assorbimento sarebbe stato sicuramente influenzato dallo stato dello stomaco. Raccolsi le urine ad intervalli regolari, dapprima ogni quarto d'ora, poi di ora in ora. Il cromogeno comparve dopo 20 minuti, e dopo un'ora e mezzo il bleu in natura. Presto si notano oscillazioni rilevanti, e così constato una prima intermittenza nella sesta ora dopo la iniezione. A questa segue un periodo di sei ore nelle quali l'urina ridiventa verde. Si ha una seconda intermittenza nella dodicesima ora che dura fino alla diciannovesima ora. Ricomparsa del bleu in natura dalla diciannovesima alla ventiduesima ora. Segue la scomparsa definitiva, mentre continua il passaggio del cromogeno per altre sedici ore.

Si ebbe nel complesso eliminazione del bleu in natura per diciassette ore, ed eliminazione del cromogeno (costante anche nelle intermittenze del bleu in natura) per trentotto ore.

Contemporanea alla intermittenza della eliminazione del bleu in natura, trovai eliminazione urinaria a tipo dissociato, eccezione fatta per l'urea, la cui eliminazione non fu costantemente parallela a quella degli altri materiali solidi della urina.

Il 25 settembre somministrai a digiuno del glucosio (grammi 125 di sciroppo), facendolo ingerire in una sola volta. Il glucosio fa dimostrabile in modo evidente col Trommer, il Nyländer, la fenilidrazina.

Il 2 ottobre comparvero edemi agli arti inferiori, e nella prima quindicina del mese si fanno questi rilievi: l'addome diventa teso ed aumenta di volume per presenza di liquido, si fanno molto appariscenti le vene sottocutanee, le condizioni generali dell'infermo precipitano. I dolori sono diminuiti, si aggrava però l'anoressia e l'astenia.

Compare albumina nelle urine, abbondante l'urobilina e i pigmenti biliari, urea sempre bassa. Lievi oscillazioni tra la temperatura del mattino e quella della sera (37°.1-37°.7) (36°.8-38°). Polsi 64-68-76. Respiri 20-24.

La cute ha assunto un colore bruno più intenso. Il 19 ottobre prima ed ultima paracentesi: si estraggono 4 litri di liquido siero emorragico.

Nella notte del 23 l'infermo si aggrava, ha delirio e febbre a 38°.5. Nelle prime ore del 24 ottobre entra in coma, e nella giornata muore.

(*Continua*).

FINE DEL VOL. XIV — (*Sezione medica*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(44)